



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-16491

54. TÍTULO

ANTILINO PURINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 6 UTILES COMO INHIBIDORES
DE RPK.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D473/40, 473/34, 473/18, 473/16,

A61K31/52, 31/522, A61P25/04, 35/00, 9/10, 17/06, 11/06

71. SOLICITANTE

IRM LLC

DOMICILIO

HAMILTON, BERMUDA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 15-03-2006

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

**2 SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **IRM LLC**
Dirección: P.O. Box HM 2899, HM LX
Hamilton, Bermuda
Nacionalidad o Domicilio: Hamilton, Bermuda
Lugar de Constitución: Bermuda
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

**3 REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 39.779.452T.P 68228

**4 INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2004/026373** Fecha **13 de agosto de 2004**
Publicación Internacional No. **WO 2005/016528 A3** Fecha **24 de febrero de 2005**

6 TÍTULO (54) ANILINO PURINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 6 ÚTILES COMO INHIBIDORES DE RTK.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 473/40, 473/34, 473/18, 473/16, A61K 31/52, 31/53, A61P 35/03, 35/09, 9/10, 13/06, 11/08

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América

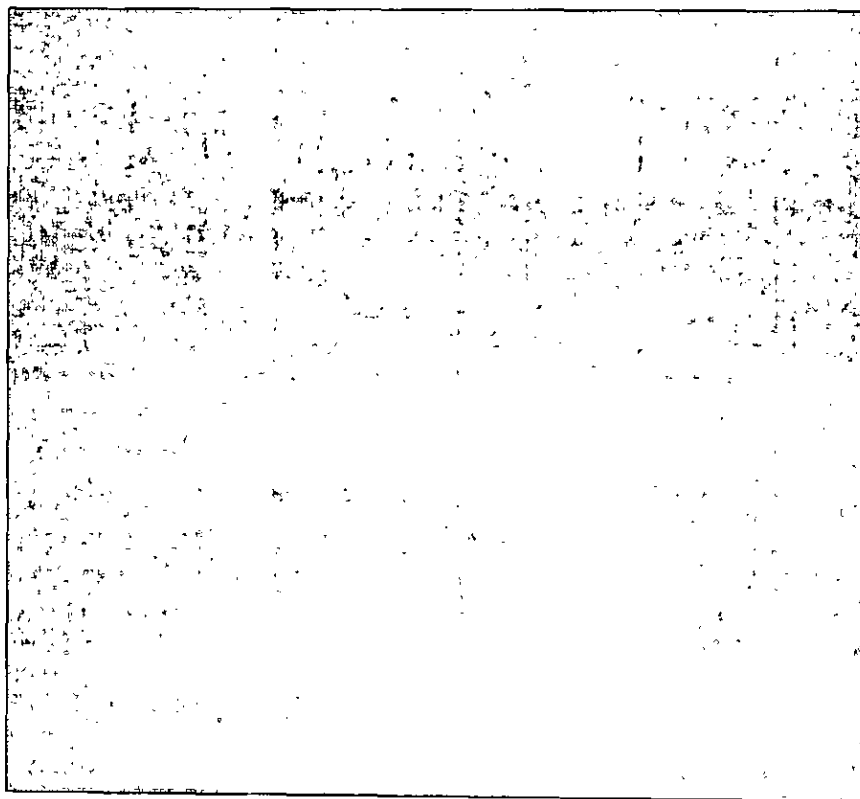
(32) Fecha
15 de agosto de 2003
21 de noviembre de 2003
26 de abril de 2004

(31) Número de Solicitud
60/495.406
60/524.357
60/565.367

9 Comprobante de pago No. 06 - 9.688 Fecha 06 de febrero de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2934/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 86816491 00000000

Folios: 153

Fecha (AMD): 2006-02-20 14:49:33

Tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,688
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42211427	03/02/2006	8,122,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned IRM LLC
acting on behalf of and representing

domiciled at Delaware, USA with offices in the
Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton HM XL,
Bermuda

hereby appoints

**JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE**

domiciled at Bogota, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at I, on

IRM LLC

MOSTOSI, Heinz (CH) MORRIS, Clive (GB)

Head of CIP
Administration

Head of Glob. IP Global
Litigation & Transactions

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito IRM LLC
obrando en nombre y representación de con

con domicilio en Delaware, USA con oficinas en
Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton
JM XL, Bermuda
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

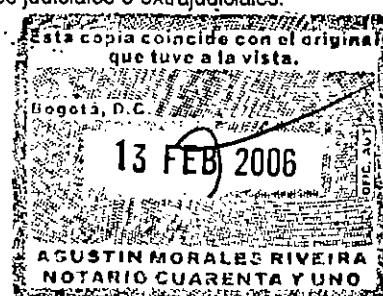
domicillados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en
e



Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Heinz Mostosi**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Hofstetten/SO, Switzerland; and of **Mr. Clive Morris**, British citizen, residing in Basel, Switzerland, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

Basel, this 24th (twenty-fourth) day of May 2005 (twothousandandfive).

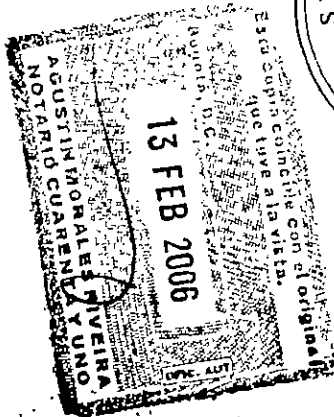
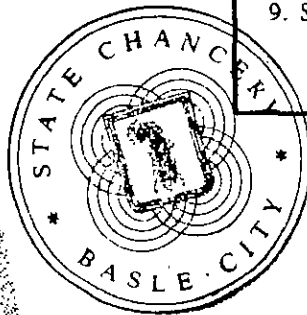


M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg. Prot. Nr. 314 /2005

APOSTILLE (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse) This official document	
2. signed by <i>Heinz Mostosi</i>	
3. in his/her function as <i>off. rep.</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Germania</i>	
Certified 25. Mai 2005	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>4767/8.061</i>	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>Fischer</i> Heidi Fischer



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA No. 4'76718'061** de 25 de mayo de 2005 expedida en Suiza, el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad IRM LLC, domiciliada en Delaware, Estados Unidos de América con oficina en Hamilton HM, XL, Bermuda a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe firmada por Heinz Mostosi Jefe de la Administración de Propiedad Intelectual Corporativa Clive Morris, Jefe de Propiedad Intelectual Global, Litigios y Transacciones.

Atestación

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico que los anteriores firmas son las firmas verdaderas del Sr. Heinz Mostosi, ciudadano de Basilea, Suiza, residente en Hofsteffen/SO, Suiza; y del señor Clive Morris, ciudadano británico, residente en Basilea Suiza, quienes actúan a nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos como apoderados, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas se estableció por medio de la comparación.

Basilea, este 24 (veinticuatro) de mayo de 2005 (dos mil cinco).

(Fdo) Dr. M. Staehelin, Notario.

Sello del Notario de Basilea Dr. Matthias Staehelin.

Leg. Prot. Nr. 314/2005

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento oficial

2. Esta firmado por M. Staehelin

3. En su función de (ilegible).

4. Y certificado por el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En Basilea

6. El 25 de mayo de 2005

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón del Estado de Basilea

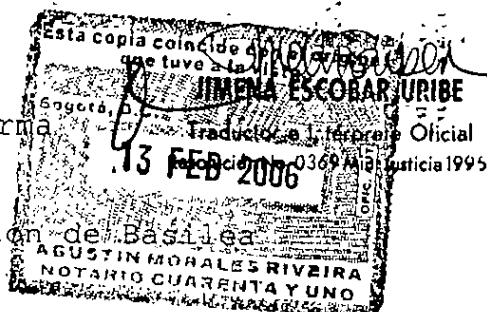
8. NO. 4'76718'061

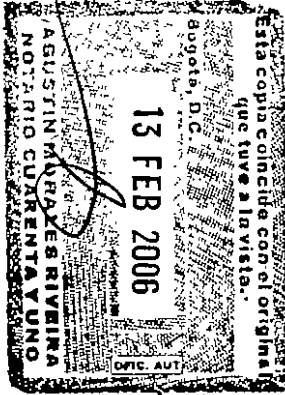
9. Sello/Timbre

10. Firma

(fdo) Heidi Fisher

Sello de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea





AGUSTÍN MURRAZES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1005 JUN -7 A 9 44

1007

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

116555

Simen Eresder

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CHENG, Dai**
(11585-1 Compass Point Drive North, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);
- 2.) **DING, Qiang**
(8775 Costa Verde Blvd. #506, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
- 3.) **HAN, Dong**
(4221 34th Street, Apt. 23, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
- 4.) **GRAY, Nathanael, Schiander**
(5652 Lamas Street, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
- 5.) **ZHANG, Guobao**
(8730 Costa Verde Blvd. #2237, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América).

6

Solicito expresamente a nombre de **IRM LLC.**,
sociedad constituida de conformidad con las leyes de
Bermuda, domiciliada en P. O. Box HM 2899, HM LX
Hamilton, Bermuda, el otorgamiento de Patente para la
invención titulada " **ANILINO PURINAS**
SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 6
UTILES COMO INHIBIDORES DE RTK".

Clase: C07D 473/40


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

FOLIOS 7 y 8 PARA PUBLICAR.

2006.06.27

10000000

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

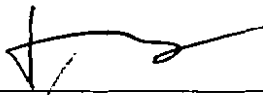
"Anilino Purinas sustituidas en la posición 6 útiles
como inhibidores de RTK"

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a **IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company**, y existente bajo
las leyes de USA, domiciliada en 'Hurst Holme', 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11, en
cuanto se refiere a la República de Colombia.

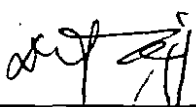
The undersigned, as inventor (s) of

6-SUBSTITUTED ANILINO PURINES AS RTK INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company**, and existing in conformity with the laws of the USA,
domiciled at 'Hurst Holme', 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11, as far as the Republic
of Colombia is concerned.

 01/18/06
Dai CHENG
domiciled at
11585-1 Compass Point Drive North, San Diego,
CA 92126, USA

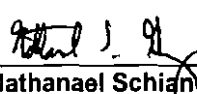
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

 01/18/06
Qiang DING
domiciled at
8775 Costa Verde Blvd. #506, San Diego,
CA 92122, USA

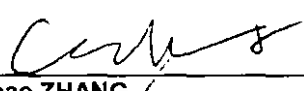
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

 1/18/06
Dong HAN
domiciled at
4221 34th Street, Apt. 23, San Diego, CA 92122,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

 1/18/06
Nathanael Schiander GRAY
domiciled at
5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

 1/18/06
Guobao ZHANG
domiciled at
8730 Costa Verde Blvd. #2237, San Diego,
CA 92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

119

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by JILL R. CLARKE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of JILL R. CLARKE, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of January 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 271908*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Bruce M. Sherman

Secretary of State



CALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

San Diego

SS.

On January 18, 2006

Date

, before me, Jill R. Clarke, Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared

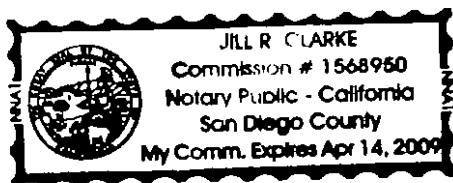
Dai Cheng, Diang Ding, Dong Han,
Nathanael I S. Gray and Guobao Zhang

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Jill R. Clarke

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____

Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER

Top of thumb here

1311

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

1. Dai CHENG, 11585-1 Compass Point Drive North, San Diego, CA 92126, USA, citizen of China
2. Qiang DING, 8775 Costa Verde Blvd. #506, San Diego, CA 92122, USA, citizen of USA
3. Dong HAN, 4221 34th Street, Apt. 23, San Diego, CA 92122, USA, citizen of China
4. Nathanael Schlander GRAY, 5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122, USA, citizen of USA
5. Guobao ZHANG, 8730 Costa Verde Blvd. #2237, San Diego, CA 92122, USA, citizen of China

assign to IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company, a body corporate organized according to the laws of USA, of 'Hurst Holme', 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11, the right of priority

for **Colombia**

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company to file

in **Colombia**

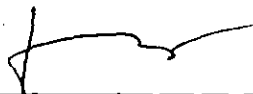
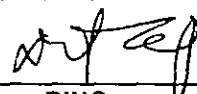
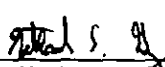
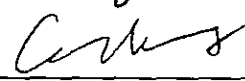
in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in **USA**

on **April 26, 2004** under No. **60/565,367**

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from **April 14, 2005**

	01/18/06
1. Dai CHENG	
	01/18/06
2. Qiang DING	
	1/18/06
3. Dong HAN	
	1/18/06
4. Nathanael Schlander GRAY	
	1/18/06
5. Guobao ZHANG	

14
12

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by JILL R. CLARKE
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of JILL R. CLARKE, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 24th day of January 2006
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 271909
9. Seal/Stamp:

10. Signature



James M. Chen

Secretary of State

CALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

County of

San Diego

SS.

On January 18, 2006, before me, Jill R. Clarke, Notary Public

Date

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Dai Cheng, Qiang Ding, Dong Han, Nathaniel S. Aray, Guobao Zhang

Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Jill R. Clarke

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

16
14

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

1. Dai CHENG, 11585-1 Compass Point Drive North, San Diego, CA 92126, USA, citizen of China
2. Dong HAN, 4221 34th Street, Apt. 23, San Diego, CA 92122, USA, citizen of China
3. Nathanael Schiander GRAY, 5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122, USA, citizen of USA
4. Guobao ZHANG, 8730 Costa Verde Blvd. #2237, San Diego, CA 92122, USA, citizen of China

assign to **IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company**, a body corporate organized according to the laws of USA, of 'Hurst Holme', 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11, the right of priority

for **Colombia**

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize **IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company** to file

in **Colombia**

in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in **USA**

on **August 15, 2003** under No. **60/495,406** and

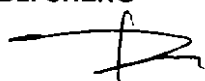
on **November 21, 2003** under No. **60/524,357**

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

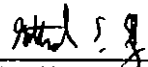
dated with effect from **August 05, 2004**


1. Dai CHENG

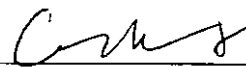
01/18/06


2. Dong HAN

1/18/06


3. Nathanael Schiander GRAY

1/18/06


4. Guobao ZHANG

1/18/06

14
15

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by JILL R. CLARKE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of JILL R. CLARKE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of January 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 271907*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Ernest M. Berman

Secretary of State



13
16

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

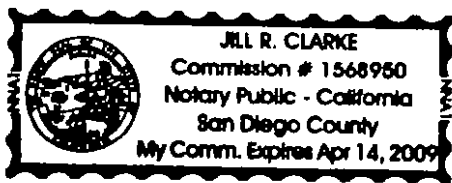
} ss.

On January 18, 2006, before me, Jill R. Clarke, Notary Public,
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Daicheng, Dong Han, Nathanael S. Gray, and
Guohao Zhang
Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Jill R. Clarke
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

- Signer's Name: _____
- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER Top of thumb here
--

17
19**RESUMEN**

La invención provee una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden a dichos compuestos y
5 métodos para utilizar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad de cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, Bmx, y/o PFGFR α cinasa.

10



15



20

25

20
18

ANILINO PURINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 6 UTILES COMO
INHIBIDORES DE RTK

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad para las solicitudes de patente E. U. A. provisionales: 60/495,406 presentada el 15 de agosto de 2003; 60/524,357 presentada el 21 de noviembre de 2003; y 60/565,367 presentada el 26 de abril de 2004. Las descripciones completas de estas solicitudes quedan incorporadas en la presente invención para referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

CAMPO DE LA INVENCION

15

La invención provee una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden a dichos compuestos y métodos para utilizar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad de cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, Bmx, y/o PFGFR α cinasa.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

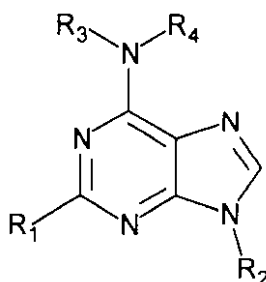
Las proteína cinasas representan una familia grande de proteínas, las cuales desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y el mantenimiento del

control sobre la función celular. Una lista parcial no limitativa de estas cinasas incluye: tirosina cinasas de receptor tales como tirosina cinasa 3 tipo Fms (Flt3), cinasa de receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF-R), la cinasa de receptor para el factor de célula madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento de nervio, trkB, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR3); las tirosina cinasas de tipo no receptor tales como Abl y la cinasa de fusión BCR-Abl, Fes, Lck y Syk; y las serina/treonina cinasas tales como b-RAF, MAP cinasas (e.g., MKK6) y SAPK2 β . Se ha observado actividad de cinasa aberrante en muchos estados patológicos incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de la activación inadecuada de los sistemas inmunológico y nervioso.

Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteína cinasas y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con cinasa.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula I:



25

22
10

en la cual:

R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con halógeno, alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} sustituido con halógeno, $-OXOR^5$, $-OXR^6$, $-OXNR_5R_6$, $-OXONR_5R_6$,
5 $-XR_6$, $-XNR_5R_6$ y $-XNR_7XNR_7R_7$; en los cuales X se selecciona a partir de un enlace, alquileno de C_{1-6} , alquenileno de C_{2-6} y alquinileno de C_{2-6} ; en los cuales R_7 se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y
10 $-XOR_7$; en el cual X se selecciona a partir de un enlace, alquileno de C_{1-6} , alquenileno de C_{2-6} y alquinileno de C_{2-6} ; y R_7 se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R_6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquil(C_{3-12})-alquilo de C_{0-4} , heterocicloalquil(C_{3-8})-alquilo de C_{0-4} ,
15 aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} y heteroaril(C_{5-10})-alquilo de C_{0-4} ; o

R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos R_5 y R_6 forman heterocicloalquilo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-8} ; en el cual un metileno de cualquier heterocicloalquilo formado por R_5 y R_6 puede estar reemplazado opcionalmente con $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

20 en la cual cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_6 o la combinación de R_5 y R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de $-XNR_7R_7$, $-XOR_7$, $-XNR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_7$, $-XNR_7C(O)R_7$, $-XOR_7$, $-XC(O)OR_7$, $-XC(O)R_7$, alquilo de
25 C_{1-6} , heterocicloalquilo de C_{3-8} , heteroarilo de C_{5-10} , cicloalquilo de C_{3-12}

y aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄; en los cuales cualquier alquilo o alquileo de R₁ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de -NR₇C(O)-, -C(O)NR₇-, -NR₇-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-; y en el cual cualquier alquilo o

5 alquileo de R₆ puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de heteroarilo de C₅₋₈, -NR₇R₇, -C(O)NR₇R₇, -NR₇C(O)R₇, halógeno e hidroxil; en los cuales R₇ se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

10 R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, arilo de C₆₋₁₀ y heteroarilo de C₅₋₁₀; en el cual cualquier arilo o heteroarilo de R₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de -XNR₇R₇, -XOR₇, -XOR₈, -XC(O)OR₇, -XC(O)R₇, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxil, halógeno y

15 alquilo de C₁₋₆ sustituido con halógeno; en los cuales X y R₇ son como se describieron anteriormente; y R₈ es aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄;

R₃ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

R₄ se selecciona a partir de cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo de C₀₋₄, heterocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo de C₀₋₄, aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄ y

20 heteroaril(C₅₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄; en el cual cualquier alquileo de R₄ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de -C(O)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-; en los cuales dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₄ está sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan a

25 partir de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆

2A
22

sustituido con halógeno, alcoxi de C₁₋₆ sustituido con halógeno, -XR₉,
-XOR₉, -XS(O)₀₋₂R₇, -XS(O)₀₋₂R₉, -XC(O)R₇, -XC(O)OR₇, -XP(O)R₇R₇,
-XC(O)R₉, -XC(O)NR₇XNR₇R₇, -XC(O)NR₇R₇, -XC(O)NR₇R₉ y
-XC(O)NR₇XOR₇; en los cuales X y R₇ son como se describieron
5 anteriormente; R₉ se selecciona a partir de cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo de
C₀₋₄, heterocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo de C₀₋₄, arilo de C₆₋₁₀ y heteroarilo de
C₅₋₁₀; en los cuales cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo de R₉ está sustituido opcionalmente con 1 a 3
radicales que se seleccionan a partir de alquilo de C₁₋₆, -XC(O)R₇ y
10 -XC(O)NR₇R₇; en los cuales X y R₇ son como se describieron
anteriormente; y los derivados N-óxido, derivados tipo profármaco,
derivados protegidos, isómeros individuales y la mezcla de isómeros de
los mismos; y las sales y solvatos (por ejemplo hidratos)
farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

15 En un segundo aspecto, la presente invención provee una
composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I o
un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros del
mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla
íntima con uno o más excipientes apropiados.

20 En un tercer aspecto, la presente invención provee un
método para tratar una enfermedad en un animal en el cual la inhibición
de la actividad de cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, PDGFR α y/o Bmx
puede prevenir, inhibir o aminorar la patología y/o sintomatología de la
enfermedad, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o un derivado

N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un cuarto aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la formula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el cual la actividad de cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, PDGFR α y/o Bmx contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

En un quinto aspecto, la presente invención provee un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I y los derivados N-óxido, derivados tipo profármaco, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

Definiciones

"Alquilo" como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido con halógeno y alcoxi, puede ser de cadena recta o ramificada. Alcoxi de C₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. Alquilo sustituido con halógeno incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

"Ariilo" significa un ensamble de anillo aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. "Ariileno" significa un radical divalente obtenido a

partir de un grupo arilo. "Heteroarilo" es como se definió para arilo en el cual uno o más de los miembros del anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 5 benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con estructura de puente que contiene el número de átomos de anillo 10 indicado. Por ejemplo, cicloalquilo de C_{3-10} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como el definido en esta solicitud, con la condición que uno o más de los carbonos de anillo indicados, estén reemplazados con una porción que se selecciona a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- 15 o -S(O)₂-, en las cuales R es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de C_{3-8} tal como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

20 "Halógeno" (o halo) representa de preferencia cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

"Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas evidentes. En la presente descripción, el término "tratamiento" incluye el tratamiento 25 tanto profiláctico como preventivo así como el tratamiento curativo o

24
25

supresor de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraerla enfermedad o de los que se sospecha que han contraído la enfermedad así como pacientes enfermos. Este término también incluye el tratamiento para el retraso del avance de la

5 enfermedad.

El término "curativo" tal como se utiliza en la presente invención significa eficacia para tratar episodios continuos que implican actividad des-regulada de tirosina cinasa del receptor Flt3.

El término "profiláctico" significa la prevención del inicio o

10 recurrencia de enfermedades que implican actividad des-regulada de tirosina cinasa del receptor Flt3.

El término "retraso del avance" tal como se utiliza en la presente invención significa la administración del compuesto activo a pacientes que están en una etapa previa o en una fase temprana de la

15 enfermedad que será tratada, en las cuales, por ejemplo, los pacientes se diagnostican con una pre-forma de la enfermedad correspondiente o cuyos pacientes están en una condición, por ejemplo, durante un tratamiento médico o una condición que resulta de un accidente, bajo la cual es probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

El término "enfermedades que implican actividad des-regulada de tirosina cinasa del receptor Flt3" tal como se utiliza en la presente invención incluye, pero no se limita a, leucemias incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de linaje triple (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y síndrome

20 mielodisplásico (MDS). Este término también incluye específicamente

25

enfermedades que resultan de la mutación del receptor Flt3.

Descripción de las modalidades preferidas

La invención provee una clase novedosa de compuestos,
5 composiciones farmacéuticas que comprenden a dichos compuestos y
métodos para utilizar dichos compuestos para tratar o prevenir
enfermedades o trastornos asociados con actividad de cSRC, Lck,
FGFR3, Flt3, TrkB, PDGFR α y/o Bmx cinasa. En particular, los
compuestos muestran potencia elevada hacia las cinasas de los
10 receptores Flt3 y FGFR3.

En una modalidad, con referencia a los compuestos de la
fórmula I:

R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alcoxi de
C₁₋₆, -OXOR⁵, -OXR⁶, -OXNR₅R₆, -OXONR₅R₆, -XR₆, -XNR₇XNR₇R₇ y
15 -XNR₅R₆; en los cuales X se selecciona a partir de un enlace, alquileo
de C₁₋₆, alquenileno de C₂₋₆ y alquinileno de C₂₋₆;

R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y
-XOR₇; en el cual X se selecciona a partir de un enlace, alquileo de
C₁₋₆, alquenileno de C₂₋₆ y alquinileno de C₂₋₆; y R₇ se selecciona de
20 manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R₆ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆,
cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo de C₀₋₄, heterocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo de C₀₋₄,
aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄, y heteroaril(C₅₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄; R₆ es
hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; o

25 R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos

ambos R_5 y R_6 forman heterocicloalquilo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-8} ; en el cual un metileno de cualquier heterocicloalquilo formado por R_5 y R_6 puede estar reemplazado opcionalmente con $-C(O)-$ y $S(O)_2$;

en la cual cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_6 o la combinación de R_5 y R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de $-XNR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_7$, $-XOR_7$, $-XNR_7R_7$, $-XNR_7C(O)R_7$, $-XOR_7$, $-XC(O)R_7$, alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de C_{3-8} y aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} ; en los cuales cualquier alquilo o alquileno de R_1 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de $-NR_7C(O)-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7-$, $-O-$; y en los cuales cualquier alquilo o alquileno de R_1 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de heteroarilo de C_{5-8} , $-NR_7R_7$, $-C(O)NR_7R_7$, $-NRC(O)R_7$, halógeno e hidroxil; en el cual R_7 se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C_{1-8} ;

R_2 se selecciona a partir de hidrógeno, arilo de C_{6-10} y heteroarilo de C_{5-10} ; en el cual cualquier arilo o heteroarilo de R_2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de $-XNR_7R_7$, $-XOR_7$, $-XOR_8$, $-XC(O)OR_7$, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , nitro, ciano, halógeno, alcoxi de C_{1-6} sustituido con halógeno y alquilo de C_{1-6} sustituido con halógeno; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; y R_8 es aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} ;

R_3 es hidrógeno; y

R_4 se selecciona a partir de aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} y heteroaril(C_{5-10})-alquilo de C_{0-4} ; en los cuales dicho arilo o heteroarilo de R_4 está sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan a partir de halógeno, $-XR_9$, $-XOR_9$, $-XS(O)_2R_7$, $-XS(O)_2R_9$, $-XC(O)R_7$, $-XC(O)OR_7$, $-XP(O)R_7R_7$, $-XC(O)R_9$, $-XC(O)NR_7XNR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_9$ y $-XC(O)NR_7XOR_7$; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; R_9 es heterocicloalquil(C_{3-8})-alquilo de C_{0-4} ; en el cual R_9 está sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan a partir de alquilo de C_{1-6} , $-XC(O)R_7$ y $-XC(O)NR_7R_7$; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente.

En otra modalidad, R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-6} , $-OXOR^5$, $-OXR^6$, $-OXNR_5R_6$, $-OXONR_5R_6$, $-XR_6$ y $-XNR_5R_6$; en los cuales X se selecciona a partir de un enlace, alquileno de C_{1-6} , alquenileno de C_{2-6} y alquinileno de C_{2-6} ; R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, hidroxietilo y metoxietilo; R_6 se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo, bencilo, ciclopentilo, ciclobutilo, dimetilamino-propenilo, ciclohexilo, 2,3-dihidroxi-propilo, piperidinilo, amino-carbonil-etilo, metil-carbonil-amino-etilo, metil-amino-etilo, amino-propilo, metil-amino-propilo, 1-hidroximetil-butilo, pentilo, butilo, propilo, metoxi-etinilo, metoxi-etenilo, dimetil-amino-butilo, dimetil-amino-etilo, dimetil-amino-propilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranil-metilo, piridinil-metilo, azepan-1-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, piperidinil-etilo, dietil-amino-etilo, amino-butilo, amino-isopropilo, amino-etilo, hidroxietilo, 2-acetilamino-etilo, carbamoil-etilo, 4-metil-[1,4]diazepan-1-ilo, 2-hidroxi-

propilo, hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, metoxi-etilo, amino-propilo, metil-amino-propilo, 2-hidroxi-2-fenil-etilo, piridinil-etilo, morfolino-propilo, morfolino-etilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, pirrolidinil-etilo, pirrolidinil-propilo, pirazinilo, quinolin-3-ilo, quinolin-5-ilo, imidazolil-etilo, piridinil-metilo, fenetilo, tetrahydro-piran-4-ilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolil-metilo, piridinilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, tiazolil-etilo y tiazolil-metilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos R_5 y R_6 forman pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, morfolino, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo o pirazolilo;

en la cual cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_6 o la combinación de R_5 y R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de metil-carbonilo, amino-metilo, amino-carbonilo, metil-sulfonilo, metoxi, metoxi-metilo, formilo, fluoro-etilo, hidroxi-etilo, amino, dimetil-amino, hidroxi, metilo, etilo, acetilo, isopropilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolino, piridinilo y bencilo; en la cual cualquier alquilo o alquileno de R_6 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de -NHC(O)- o -C(O)NH-; y en la cual cualquier alquilo o alquileno de R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 2 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de amino, halógeno, piperidinilo e hidroxi.

En otra modalidad, R_2 se selecciona a partir de hidrógeno,

fenilo, tienilo, piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, naftilo, furanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, isotiazolilo, imidazolilo y pirimidinilo; en la cual cualquier arilo o heteroarilo de R₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de metilo, isopropilo, halógeno, acetilo, trifluorometilo, nitro, 1-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, hidroxi-etilo, hidroxi-metilo, formamilo, metoxi, benciloxi, carboxi, amino, ciano, amino-carbonilo, amino-metilo y etoxi.

En otra modalidad, R₄ se selecciona a partir de fenilo, bencilo, piridinilo y 1-oxo-indan-5-ilo; en la cual dicho fenilo, bencilo, indanilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con halógeno, acetilo, trifluorometilo, ciclopropil-amino-carbonilo, azetidin-1-carbonilo, piperidinil-carbonilo, morfolino, metil-carbonilo, piperazinilo, metil-sulfonilo, piperidinil-sulfonilo, 4-metil-piperazinil-carbonilo, dimetil-amino-etil-amino-carbonilo, morfolino-carbonilo, morfolino-metilo, amino-carbonilo, propil-amino-carbonilo, hidroxi-etil-amino-carbonilo, morfolino-etil-amino-carbonilo, 4-acetil-piperazin-1-carbonilo, 4-amino-carbonil-piperazin-1-carbonilo, fenil-carbonilo, pirrolidinil-1-carbonilo, propil-carbonilo, butilo, isopropil-oxi-carbonilo, ciclohexil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, metil-sulfonilo, dimetil-fosfinoilo, 4-metil-piperazinil-sulfonilo, 1-oxo-indan-5-ilo, oxetan-3-sulfonilo, amino-sulfonilo y tetrahidro-piran-4-sulfonilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I se presentan en forma más detallada en los ejemplos y en los cuadros 1, 2 y 3, más adelante. Los ejemplos adicionales preferidos se seleccionan a partir de:

N⁶-(4-metansulfinil-fenil)-N²-metil-N²-(tetrahidro-piran-4-il)-9-tiazol-4-il-

- 9H-purin-2,6-diamina; (4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona, [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; Azetidin-1-il-{4-[2-
- 5 (4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-metanona; 1-(4-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino}-fenil)-etanona; 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona; (4-metansulfonil-fenil)-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; N⁶-(4-
- 10 metansulfonil-fenil)-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; [2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina; N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-9-tiofen-3-il-9H-purin-2,6-
- 15 diamina; [2-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina; [2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-etil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-amina; [2-
- 20 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina; [2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; N⁶-(4-
- 25 metansulfonil-fenil)-N²-metil-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiofen-3-il-9H-purin-

2,6-diamina, N²-metil-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiofen-3-il-9H-purin-2,6-diamina; (2-azepan-1-il-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il)-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina; N²-ciclohexil-N⁶-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-N²-metil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N⁶-(4-
 5 metansulfonil-fenil)-N²-metil-N²-(tetrahidro-piran-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N²-ciclohexil-N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-metil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; R-(4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; N⁶-(4-metansulfonil-
 10 fenil)-N²-metil-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-2-(metil-piridin-2-ilmetil-amino)-purin-9-il]-fenil}-metanol; R-(4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina, R-4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-bencensulfonamida; y {4-[6-(4-metansulfonil-
 15 fenilamino)-2-(2-metil-morfolin-4-il)-purin-9-il]-fenil}-metanol.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de las tirosina cinasas del receptor Flt3 y, como tal, son útiles para tratar
 20 enfermedades o trastornos en los cuales la actividad de FLT3 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

Flt3 es un miembro de la familia de tirosina cinasa de receptor (RTK) tipo III. Flt3 (tirosina cinasa tipo fms) también es conocido como FLk-2 (cinasa 2 de hígado fetal). Se ha documentado la
 25 expresión aberrante del gen de Flt3 en leucemias tanto de adulto como

25
33

de infante incluyendo leucemias mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de linaje triple (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y síndrome mielodisplásico (MDS). Se han encontrado mutaciones activadoras del receptor Flt3 en alrededor del 35% de los pacientes con

5 leucemia mieloblástica aguda (AML), y están asociadas con una prognosis inadecuada. La mutación más común implica la duplicación en marco dentro del dominio de yuxta-membrana, con 5-10% adicional de pacientes que tienen una mutación de punto en asparagina 835. Ambas mutaciones están asociadas con la activación constitutiva de la actividad

10 de tirosina cinasa de Flt3, y dan como resultado la proliferación y señales de viabilidad en ausencia del ligando. Se ha demostrado que los pacientes que expresan la forma mutante del receptor tienen una oportunidad disminuida para su curación. Por lo tanto, existe evidencia cada vez mayor respecto a una función para la actividad de cinasa de

15 Flt3 hiper-activada (mutada) en leucemias y síndrome mielodisplásico en humanos. Esto motivó al solicitante a buscar inhibidores novedosos del receptor de Flt3 como una posible estrategia terapéutica en estos pacientes, para los cuales las terapias actuales con fármaco ofrecen poca utilidad, y para aquellos pacientes en los cuales han fallado

20 previamente las terapias con fármaco disponibles y/o las terapias de trasplante de célula madre actuales.

Las leucemias por lo general son el resultado de un daño genético adquirido (no heredado) al ADN de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea, nódulos linfáticos, bazo, u otros órganos

25 del sistema inmunológico y sanguíneo. Los efectos son: el crecimiento

acelerado y bloqueo en la maduración de las células, lo que da como resultado la acumulación de células denominadas "reticulocitos leucémicos", las cuales no funcionan como células sanguíneas normales; y una falla para producir células de médula ósea normales, lo que conduce a una deficiencia de eritrocitos (anemia), plaquetas y leucocitos normales. Los reticulocitos normalmente son producidos por la médula ósea y usualmente se desarrollan como células sanguíneas maduras, constituyendo aproximadamente el 1 por ciento de todas las células de la médula. En la leucemia, los reticulocitos no maduran en forma apropiada y se acumulan en la médula ósea. En la leucemia mieloide aguda (AML), éstos son denominados mieloblastos mientras que en la leucemia linfoblástica aguda (ALL) éstos son conocidos como linfoblastos. Otro tipo de leucemia es la leucemia de linaje mixto (MLL).

El término "AML con mielodisplasia de linaje triple (AML/TMDS)" se refiere a una forma no común de leucemia caracterizada por un cuadro dis-hematopoyético que acompaña a la leucemia aguda, una respuesta muy baja a la quimioterapia de inducción, y una tendencia a recaer con síndrome mielodisplásico puro.

El término "síndrome mielodisplásico (MDS)" se refiere a un grupo de trastornos de la sangre en los cuales la médula ósea deja de funcionar normalmente, lo que da como resultado una deficiencia en el número de células sanguíneas sanas. En comparación con la leucemia, en la cual se produce un tipo de células sanguínea en grandes cantidades, cualquiera y algunas veces todos los tipos de células sanguíneas están afectadas en MDS. Cada año se presentan por lo

menos 10,000 nuevos casos en los Estados Unidos de Norteamérica. Hasta un tercio de los pacientes diagnosticados con MDS siguen hasta desarrollar leucemia mieloide aguda. Por esta razón a la enfermedad algunas se le conoce como pre-leucemia. El síndrome mielodisplásico
5 algunas veces también es llamado mielodisplasia dismielopoyesis o leucemia oligoblástica. MDS también es conocido como leucemia latente cuando permanecen números elevados de reticulocitos en la médula ósea.

El síndrome mielodisplásico, al igual que la leucemia,
10 resulta de un daño genético al ADN de una sola célula en la médula ósea. Algunas anormalidades en los cromosomas están presentes en pacientes con MDS. Estas anormalidades son denominadas translocaciones, las cuales se presentan cuando una parte de un cromosoma se rompe y se une a una parte rota de un cromosoma
15 diferente. Los mismos defectos se encuentran con frecuencia en leucemia mieloide aguda. Sin embargo, MDS difiere de la leucemia debido a que todas las células sanguíneas del paciente son anormales y todas se derivan de la misma célula madre dañada. En los pacientes con leucemia, la médula ósea contiene una mezcla de células sanguíneas
20 enfermas y sanas.

AML y los síndromes mielodisplásicos avanzados se tratan actualmente con dosis elevadas de fármacos de quimioterapia citotóxicos tales como citosina arabinósido y daunorubicina. Este tipo de
tratamiento induce aproximadamente a un 70% de los pacientes a entrar
25 a remisión hematológica. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes

que entran a remisión recaen posteriormente a pesar de la administración de quimioterapia a lo largo de periodos prolongados de tiempo. Casi todos los pacientes que inicialmente no pueden entrar a remisión, o recaen posteriormente después de obtener la remisión, finalmente fallecen debido a la leucemia. El trasplante de médula ósea puede curar hasta un 50-60% de los pacientes que se someten al procedimiento, pero únicamente alrededor de un tercio de los pacientes con AML o MDS son elegibles para recibir un trasplante. Se requiere urgentemente de fármacos novedosos y efectivos para tratar a los pacientes que no pueden entrar a remisión con terapias estándar, pacientes que posteriormente recaen, y pacientes que no son elegibles para trasplante de célula madre. Además, se podría agregar un fármaco novedoso efectivo a la terapia estándar con esperanzas razonables de que éste dé como resultado la quimioterapia de inducción mejorada para todos los pacientes.

FGFR3 es parte de una familia de receptores de tirosina cinasa estructuralmente relacionados codificados por 4 genes diferentes. Las mutaciones de punto específicas en los diferentes dominios del gen de FGFR3 conducen a la activación constitutiva del receptor y están asociadas con trastornos esqueléticos dominantes autosómicos, mieloma múltiple, y una gran proporción de cánceres de vejiga y cervicales (Cappellen, et al, Nature, vol. 23). Las mutaciones activadoras colocadas en el gen de FGFR3 de ratón y el direccionamiento de FGFR3 activado hacia el cartílago de los discos de crecimiento en ratones da como resultado enanismo. De manera análoga

al presente concepto, la perturbación dirigida de FGFR3 en ratones da como resultado el sobre-crecimiento de los huesos largos y de las vértebras. Además, 20-25% de las células de mieloma múltiple contienen una translocación cromosómica t(4;14)(p16.3;q32.3) con puntos de ruptura en 4p16 localizado 50-100 kb centroméricas hacia FGFR3. En casos raros de mieloma múltiple, se han encontrado mutaciones activadoras de FGFR3 previamente observadas en trastornos esqueléticos y siempre están acompañadas por esta translocación cromosómica. Recientemente, se han identificado mutaciones somáticas de FGFR3 de sentido equivocado (missense) (R248C, S249C, G372C, y K652E) en una proporción grande de células de cáncer de vejiga y en algunas células de cáncer cervical, y éstas de hecho son idénticas a las mutaciones activadores germinales que ocasionan displasia tanatofórica, una forma letal de enanismo en el periodo neonatal. Los compuestos de la invención pueden tener utilidad terapéutica para mieloma múltiple al ser más efectivos que el tratamiento actual, para cáncer de vejiga al evitar la cistectomía que altera la vida del paciente, y para cáncer cervical en aquellas pacientes que desean conservar la fertilidad en el futuro.

Los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar no solamente como sustancia inhibidora de tumor, por ejemplo en cáncer de pulmón de célula pequeña, sino también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tales como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, escleroderma y fibrosis, así como para la protección de células madre, por ejemplo para combatir el efecto

hemotóxico de los agentes quimioterapéuticos, tales como 5-fluorouracilo, y en asma. Los compuestos de la invención se pueden utilizar de manera especial para el tratamiento de enfermedades, que responden a una inhibición de la cinasa del receptor de PDGF.

5 Los compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como resultado de trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, en especial rechazo de tejido, tal como especialmente bronquiolitis obliterante (OB), es decir un rechazo crónico de trasplantes alogénicos de pulmón. Contrario a los
10 pacientes sin OB, aquellos con OB con frecuencia muestran una concentración elevada de PDGF en los fluidos del lavado bronquioalveolar.

Los compuestos de la presente invención también son efectivos en enfermedades asociadas con migración y proliferación de
15 célula de músculo liso vascular (en las cuales PDGF y PDGF-R con frecuencia también desempeñan una función), tal como restenosis y aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de los mismos para la proliferación o migración de células de músculo liso vascular *in vitro* e *in vivo* se puede demostrar mediante administración de los compuestos de
20 la presente invención, y también investigando su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular después de lesión mecánica *in vivo*.

La familia trk de receptores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales. La proteína trkB se expresa en células de
25 tipo neuroendocrino en el intestino delgado y en el colon, en las células

alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nódulos linfáticos y del bazo, y en las capas granuladas de la epidermis (Shibayama y Koizumi, 1996). La expresión de la proteína TrkB se ha asociado con un avance no favorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. Asimismo, TrkB se expresa en células de próstata cancerosas pero no en células normales. La ruta de señalización hacia el extremo 5' de los receptores trk implica la cascada de activación de MAPK a través de los genes de Shc, Ras activado, ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción de PLC-gamma 1 (Sugimoto *et al.*, 2001).

10 La cinasa, c-SRC transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobre-expresión de EGFR o HER2/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-src, la cual es característica para la célula maligna pero está ausente en la célula normal. Por otro lado, los ratones deficientes en la expresión de c-src 15 exhiben un fenotipo osteopetrótico, lo que indica una participación importante de c-src en la función de osteoclasto y una posible implicación en trastornos relacionados.

Se ha demostrado que el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos ejerce un efecto regulador negativo sobre el crecimiento de tejido óseo y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica es ocasionada por diferentes mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto, y una mutación, TDII FGR3, tiene una actividad de tirosina cinasa constitutiva la cual activa el factor de transcripción Stat1, lo que lleva a 20 la expresión de un inhibidor del ciclo celular, la suspensión de

crecimiento y el desarrollo anormal de tejido óseo (Su *et al.*, Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 también con frecuencia se expresa en cánceres de tipo mieloma múltiple.

Lck desempeña una función en la señalización de célula T.

- 5 Los ratones que carecen del gen Lck tienen una capacidad muy baja para desarrollar timocitos. La función de Lck como un activador positivo de la señalización de célula T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar enfermedad auto-inmune tal como artritis reumatoide.

- 10 De conformidad con lo anterior, la presente invención también provee un método para prevenir o tratar cualquiera de estas enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un individuo en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
15 de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida varía en función del modo de administración, la condición particular que será tratada y el efecto deseado.

20 Administración y composiciones farmacéuticas

- En general, los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea en forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una
25 cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente

dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del individuo, la potencia del compuesto utilizado y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en forma sistémica a dosis diarias de 0.03 a 2.5 mg/kg de peso corporal aproximadamente. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo humanos, está en el intervalo de 0.5 mg aproximadamente hasta 100 mg aproximadamente, administrada de manera conveniente, por ejemplo en dosis divididas hasta 4 veces por día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria apropiadas para administración por vía oral comprenden desde aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas utilizando cualquier ruta convencional, en particular por vía entérica, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de tabletas o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma por vía nasal o para supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar en una manera convencional mediante métodos de mezclado, granulación o de recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo,

44
42

lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o magnesio y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones oleosas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener coadyuvantes, tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, éstas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones apropiadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del hospedero. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de una venda que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedero a una velocidad controlada y predeterminada a través de un

intervalo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, de preferencia son soluciones acuosas, 5 ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Dichas formulaciones pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes para incremento de tonicidad, soluciones reguladoras y conservadores.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más 10 agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas) incluyendo radiación y transplante de médula ósea. Los ejemplos no limitativos de compuestos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención son fármacos de quimioterapia citotóxicos, tales como citosina arabinósido, daunorubicina, ciclofosfamida, VP-16, 15 mitoxantrona, daunorubicina, citarabina, metotrexato, vincristina, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, paclitaxel, etcétera, un agente anti-angiogénico, tal como, pero sin limitarse a, un inhibidor de ciclo-oxigenasa tal como celecoxib, sustancias inmuno-moduladoras o anti-inflamatorias, por ejemplo, ciclosporina, rapamicina o ascomicina, o 20 análogos inmunosupresores de los mismos, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, 15-desoxispergualina, anticuerpos inmuno-supresores, en especial 25 anticuerpos monoclonales para receptores de leucocito, por ejemplo

46
44

MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos, u otros compuestos inmuno-moduladores, tales como CTLA41g. Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señal u otros fármacos dirigidos a oncogen para producir terapias sinergistas significativas.

En casos en los que los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosis de los compuestos co-administrados varían desde luego dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que está siendo tratada etc.

La invención también provee combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un estuche, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como el descrito en la misma, en forma libre o en forma salina farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un co-agente. El estuche puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan en la presente invención pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no necesariamente se administran mediante la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza en la presente invención significa un producto que resulta del mezclado o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones

tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente en forma simultánea en forma de una entidad o dosis individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea en forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites específicos de tiempo, en el cual dicha administración provee niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia con mezclas, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

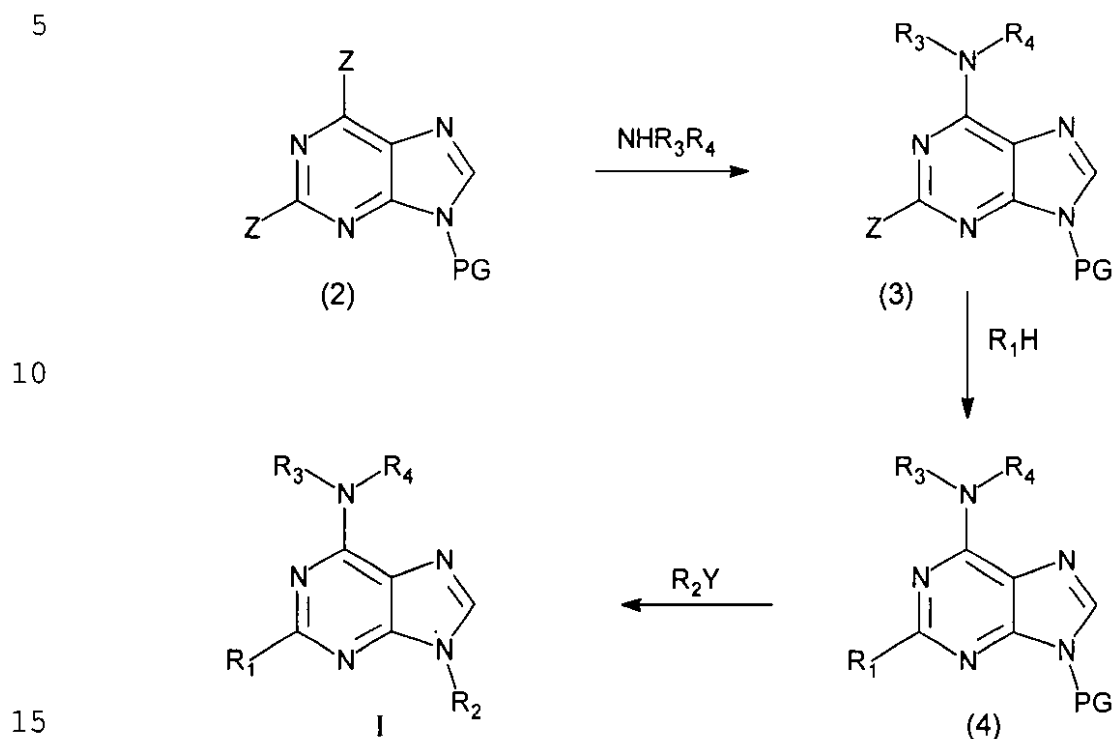
Procedimientos para elaborar los compuestos de la
15 invención

La presente invención también incluye procedimientos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en casos en los cuales estos son deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de conformidad con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

25 Los compuestos de la fórmula I, en los cuales R_5 es

hidrógeno, se pueden preparar procediendo en la manera descrita en el siguiente esquema de reacción I:

ESQUEMA DE REACCION I



en las cuales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula I en la Breve Descripción de la Invención, PG representa un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, tetrahidro-piran-2-ilo, y similares), y Z representa un grupo halógeno, por ejemplo yodo o cloro, de preferencia cloro.

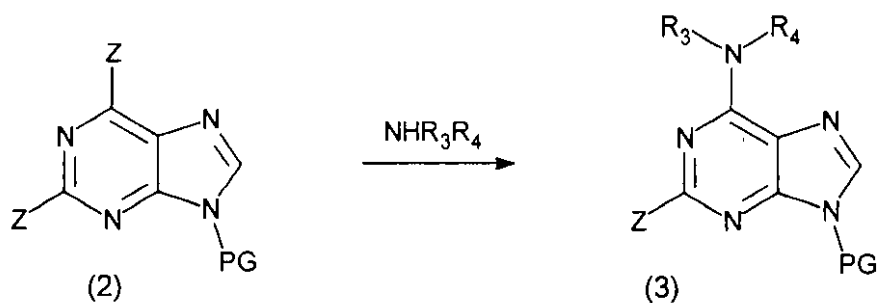
Los compuestos de la fórmula 3 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 2 con NHR_3R_4 en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, etanol, butanol, THF y similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, DIEA, Na_2CO_3 y

47
47

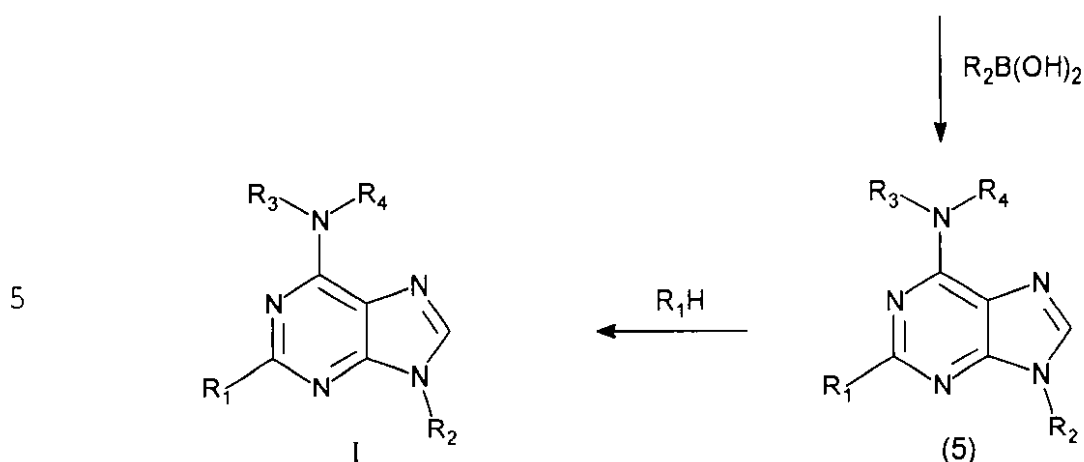
similares). Los compuestos de la fórmula 4 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 3 con R_1H en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, DME, etanol, butanol, THF y similares), opcionalmente un catalizador apropiado (por ejemplo, un catalizador de paladio o similares) y utilizando una base apropiada (por ejemplo, DIEA, Na_2CO_3 y similares). Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar eliminando primero el grupo protector (PG) en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo p-TSA, o similares) en un solvente apropiado (por ejemplo, MeOH, o similares). La reacción también procede haciendo reaccionar un compuesto desprotegido de la fórmula 4 con R_2Y , en el cual Y representa un grupo halógeno, por ejemplo yodo, bromo o cloro. La reacción procede en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, DMF, dioxano o similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, fosfato de potasio o similares), en un intervalo de temperatura de 70 aproximadamente hasta 110°C aproximadamente y puede tomar hasta 24 horas para que se complete.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar procediendo en la forma descrita en el siguiente esquema de reacción II:

ESQUEMA DE REACCION II



58



en las cuales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula I en
 10 la Breve Descripción de la Invención, PG representa un grupo protector
 de nitrógeno (por ejemplo, tetrahidro-piran-2-ilo o similares), y Z
 representa un grupo halógeno, por ejemplo yodo o cloro, de preferencia
 cloro.

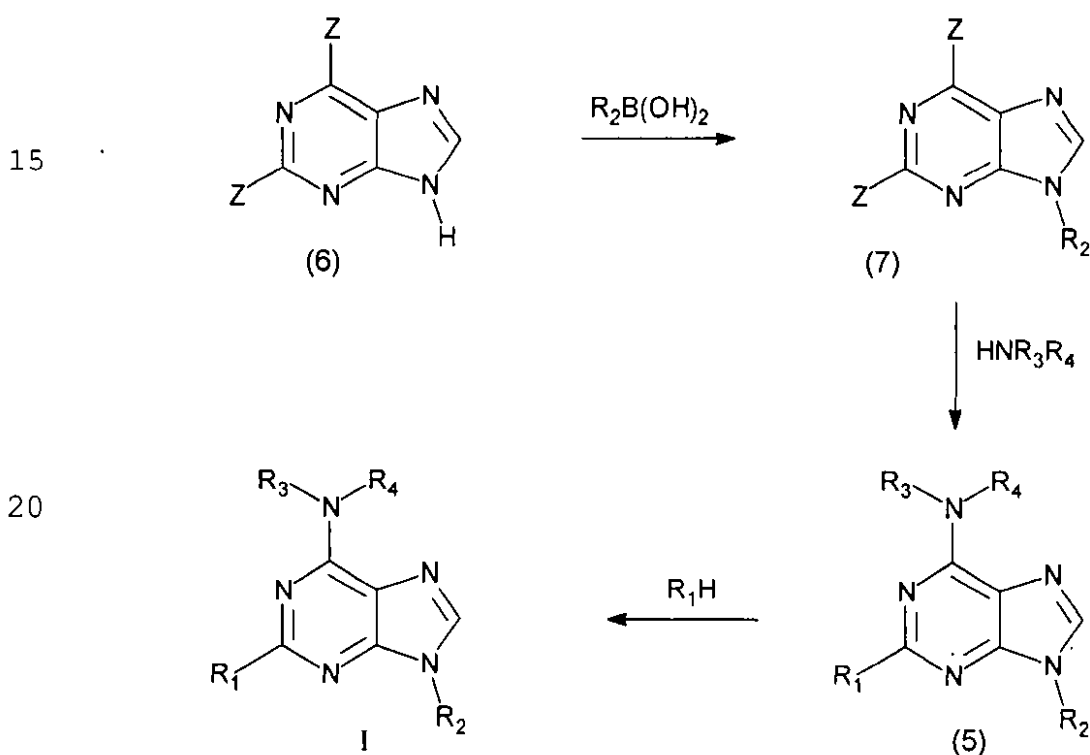
Los compuestos de la fórmula 3 se pueden preparar
 15 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 2 con NHR_3R_4 en
 presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, etanol, butanol, THF o
 similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, DIEA, Na_2CO_3 o
 similares). Los compuestos de la fórmula 5 se pueden preparar
 eliminando primero el grupo protector (PG) en presencia de un
 20 catalizador apropiado (por ejemplo p-TSA, o similares) en un solvente
 apropiado (por ejemplo, MeOH, o similares). La reacción también
 procede haciendo reaccionar un compuesto desprotegido de la fórmula 3
 con $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo,
 dioxano, cloruro de metileno, y similares) y un catalizador apropiado
 25 (por ejemplo acetato de cobre, o similares) utilizando una base

apropiada (por ejemplo, piridina, TEA, o similares) La reacción procede en el intervalo de temperatura de 20 aproximadamente hasta 80°C aproximadamente y puede tomar hasta 168 horas para que se complete. Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 5 con R_1H en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, butanol, etanol y similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, DIEA, Na_2CO_3 o similares).

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar procediendo en la forma descrita en el siguiente esquema de reacción

10 III:

ESQUEMA DE REACCION III



25 en las cuales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula I en

la Breve Descripción de la Invención y Z representa un grupo halógeno, por ejemplo yodo o cloro, de preferencia cloro.

Los compuestos de la fórmula 7 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 6 con $R_2B(OH)_2$ en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, dioxano, cloruro de metileno y similares) y un catalizador apropiado (por ejemplo acetato de cobre, o similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, piridina, TEA o similares). La reacción procede en el intervalo de temperatura de 20 aproximadamente hasta 80°C aproximadamente y puede tomar hasta 168 horas para que se complete. Los compuestos de la fórmula 5 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 7 con NHR_3R_4 en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, DME, etanol, butanol, THF y similares), opcionalmente con un catalizador apropiado (por ejemplo, un catalizador de paladio o similares) y utilizando una base apropiada (por ejemplo, DIEA, Na_2CO_3 o similares). Los compuestos de la fórmula 1 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 5 con R_1H en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, butanol, etanol, THF y similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, DIEA, Na_2CO_3 o similares).

Procedimientos adicionales para elaborar los compuestos de la invención

Se puede preparar un compuesto de la invención como una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico

farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, se puede preparar una sal básica de adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente
5 aceptable. De manera alternativa, se pueden preparar las formas salinas de los compuestos de la invención utilizando las sales de los materiales de partida o los intermediarios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la sal básica de adición o sal
10 ácida de adición correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal ácida de adición se puede convertir a la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal
15 básica de adición se puede convertir en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc).

Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar a partir de los N-óxidos de los compuestos de la
20 invención mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a una temperatura de 0 a 80°C.

25 Los derivados de profármaco de los compuestos de la

SA
SV

invención se pueden preparar utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, se pueden preparar los profármacos
5 apropiados haciendo reaccionar un compuesto no convertido en derivado de la invención con un agente para carbamilación apropiado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, para-nitrofenil-carbonato, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención
10 se pueden elaborar mediante medios conocidos por los expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción se puede encontrar en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden
15 preparar, o formar, de manera conveniente durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera conveniente mediante recristalización a partir de una mezcla de solvente
20 acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como
sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente para resolución ópticamente
25 activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos,

58/53

separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede efectuar utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, son preferidos los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente tomando ventaja de estas disimilitudes. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o de preferencia, mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera después, junto con el agente de resolución, utilizando cualesquiera medios prácticos que no den como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la formula I se pueden elaborar mediante un procedimiento, que implica:

(a) aquellos de los esquemas de reacción I, II y III, por ejemplo compuestos para copulación de la fórmula 5 con R_1H de conformidad con los esquemas de reacción II o III; y

(b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;

(c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;

(d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;

5 (e) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada;

(f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros,

(g) convertir opcionalmente un compuesto de la invención no transformado en derivado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no transformada en derivado.

En tanto que la producción de los materiales de partida no se describa de manera particular, los compuestos son conocidos o se pueden preparar en forma análoga a métodos conocidos en la técnica o como se describe en los ejemplos posteriormente en la presente invención.

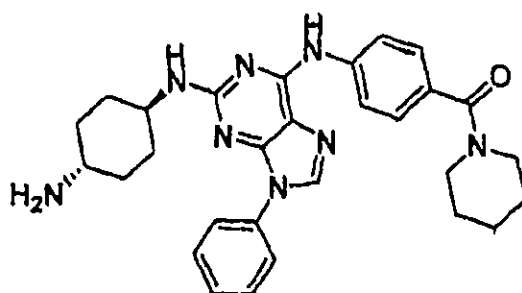
El experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden utilizar en forma similar otros métodos bien conocidos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos proveen descripciones detalladas de la preparación de compuestos representativos y se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la presente invención.

EJEMPLO 1

{4-[2-(4-amino-ciclohexilamino)-9-fenil-9H-purin-6-ilamino]-fenil}- piperidin-1-il-metanona



A una solución de piperidina (18.0 g, 211.8 mmoles) en diclorometano (360 ml) a 0°C se agrega cloruro de 4-nitrobenzoilo (18.6 g, 100 mmoles) cuidadosamente en varias porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos antes que ésta se lave con solución de HCl (1%, 2x200 ml) y agua (300 ml) y se seque con Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente, se obtiene (4-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona (23.2 g, 99%) y se utiliza directamente en la hidrogenación (1.0 g de Pd/C al 10% en 400 ml de etanol). Después de filtrar el catalizador y de evaporar el etanol, se obtiene (4-amino-fenil)-piperidin-1-il-metanona (19.6 g, 96%).

Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 2,6-dicloropurina (18.80 g, 100 mmoles), 3,4-dihidro-2H-pirano (12.62 g, 150 mmoles), ácido p-toluensulfónico monohidratado (1.90 g, 10 mmoles) y diclorometano anhidro (200 ml). Después de la
5 filtración, ésta se lava con Na_2CO_3 (al 10% acuosa, 100 ml), agua (100 ml) y se seca con Na_2SO_4 . La evaporación del solvente seguido por titulación con acetato de etilo (5 ml) y hexanos (60 ml) induce el precipitado el cual después de la filtración produce 2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purina (24.01 g, 88%).

10 La mezcla de 2,6-dicloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purina (5.44 g, 20 mmoles), (4-amino-fenil)-piperidin-1-il-metanona (4.08 g, 20 mmoles), di-isopropiletilamina (24 mmoles) y etanol (100 ml) se somete a reflujo durante 24 horas. Después se agregan trans-1,4-ciclohexandiamina (6.84 g, 60 mmoles) y di-isopropiletilamina (24
15 mmoles) y la mezcla se somete a reflujo durante otras 24 horas. El residuo oleoso obtenido después de la evaporación de etanol se trata con acetato de etilo (250 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100 ml) y la fase orgánica combinada se seca con Na_2SO_4 . Después de la evaporación, el residuo oleoso obtenido se
20 trata con ácido p-toluensulfónico monohidratado (3.80 g, 20 mmoles) en metanol (100 ml) a 55°C durante 4 horas y se monitorea la reacción hasta que se completa la desprotección.

Se agrega di-isopropiletilamina para neutralizar la mezcla. El residuo oleoso obtenido se somete a cromatografía en columna
25 (EtOAc:MeOH = 9:1, después CH_2Cl_2 :MeOH (que contiene amoníaco 7N)

SA
5X

= 9:1) para obtener 2-(4-amino-ciclohexilamino)-6-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-9H-purina (6.50 g, 75%).

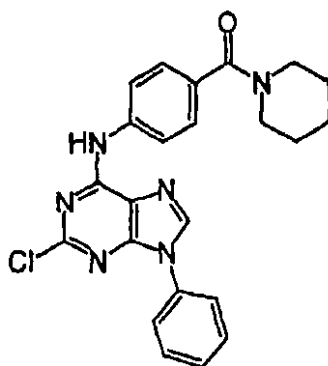
Se desgasifica un frasco de reacción que contiene una mezcla de 2-(4-amino-ciclohexilamino)-6-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-9H-purina (86.8 mg, 0.2 mmoles) preparado como se indicó anteriormente, yoduro de cobre (I) (38.2 mg, 0.2 mmoles) y fosfato de potasio (170 mg, 0.8 mmoles) y se vuelve a llenar con nitrógeno seco. Se agregan N,N'-dimetiletilendiamina (35.3 mg, 43 μ l, 0.4 mmoles) y yodobenceno (40.8 mg, 0.2 mmoles) en DMF (700 μ l) y la mezcla se agita a 88°C durante la noche. Se agrega AcOH-MeOH (1:10, 1.5 ml) para neutralizar la mezcla seguido por filtración a través de un filtro de jeringa. La cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 9:1, después CH₂Cl₂:MeOH (que contiene amoníaco 7N aprox.) = 9:1) produce {4-[2-(4-amino-ciclohexilamino)-9-fenil-9H-purin-6-ilaminol-fenil]-piperidin-1-il-metanona como un sólido.

¹H RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.80-3.50 (m, 5H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 4H).

MS *m/z* 511.3 (M+1).

66
69**EJEMPLO 2****[4-(2-cloro-9-fenil-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona**

5



10

Se somete a reflujo durante la noche una mezcla de 2,6-dicloro-9-(tetrahidra-piran-2-il)-9H-purina (10 g, 36.6 mmoles), (4-amino-fenil)-piperidin-1-il-metanona (7.48 g, 36.6 mmoles) y di-isopropiletilamina (9.5 g, 73.5 mmoles) en etanol (110 ml). La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra al vacío para obtener

15 [4-(2-cloro-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona (14.7 g, 91%) como un sólido de color amarillo oscuro.

20

Se agita durante 2 horas a 50°C una mezcla de [4-(2-cloro-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona (10 g, 22.7 mmoles) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (0.86 g, 4.5 mmoles) en metanol

(100 ml). La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se suspende en metanol. El precipitado se recolecta y se lava con acetato de etilo para obtener [4-(2-cloro-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona (7.69 g, 95%) como un sólido de color amarillo pálido.

A una suspensión de tamices moleculares activados (4.2 g)

25 en dioxano (35 ml) se agrega [4-(2-cloro-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-

61
59

piperidin-1-il-metanona (4 g, 11.2 mmoles), ácido fenilborónico (2.73 g, 22.4 mmoles), acetato de cobre (3.05 g, 16.8 mmoles) y piridina (3.54 g, 44.8 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y después se calienta hasta 40°C durante 5 horas. La mezcla se
 5 enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con THF (50 ml), se filtra a través de Celita y se lava con metanol. El material filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea (MeOH/diclorometano= 1/50) para obtener [4-(2-cloro-9-fenil-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-
 10 metanona (3.89 g, 80%) como un sólido de color amarillo.

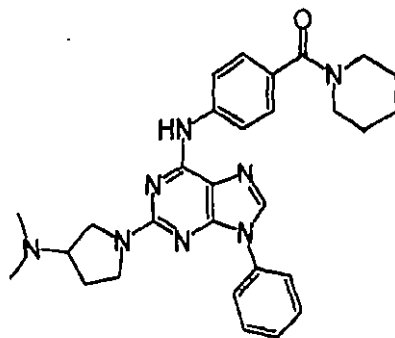
¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.69 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.49 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 7.41 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 2.93-2.90 (m, 4H), 2.18- 1.96 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.35-1.29 (m, 2H).

15 MS *m/z* 433.2 (M+1).

EJEMPLO 3

{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-9-fenil-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-piperidin-1-il-metanona

20



25

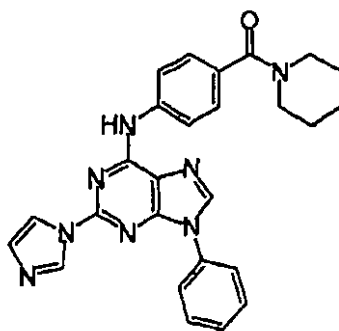
Se agita durante 12 horas a 120°C una mezcla de [4-(2-cloro-9-fenil-9H-purin-6-ilamino)-fenil]-piperidin-1-ilmetanona (129 mg, 0.3 mmoles) y 3-(dimetilamino)-pirrolidina (103 mg, 0.9 mmoles) en 1-butanol (0.6 ml). La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea (MeOH/diclorometano = 1/50) para obtener {4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-9-fenil-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-piperidin-1-il-metanona (73.3 mg, 49%) como un sólido de color rosa oscuro.

¹H RMN 400 MHz (MeOH-d₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.83 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.53 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.43 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.40 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.70-3.36 (m, 6H), 2.95 (s, 6H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.78-1.47 (m, 6H).

MS *m/z* 511.3 (M+1).

EJEMPLO 4

4-(2-imidazol-1-il-9-fenil-9H-purin-6-ilamino)-fenil]piperidin-1-il-metanona



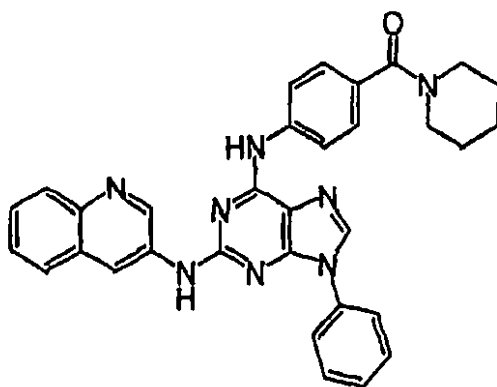
En un recipiente de reacción de cuarzo (2 ml) se agrega [4-(2-cloro-9-fenil-9H-purin-6-il-amino)-fenil]-piperidin-1-ilmetanona (43 mg, 0.1 mmoles) e imidazol (20.4 mg, 0.3 mmoles) en NMP (0.3 ml). El recipiente de reacción se coloca después dentro de la cavidad de un reactor de microondas (optimizador Emrys) y se irradia durante 30 minutos a 200°C. La mezcla de reacción cruda se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la sal trifluoroacetato de 4-(2-imidazol-1-il-9-fenil-9H-purin-6-ilamino)-fenil-piperidin-1-il-metanona (18.7 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN 400 MHz (MeOH-d₄) δ 9.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J= 6.8 Hz), 7.86 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.65 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.51 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 3.70-3.49 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 6H).

MS *m/z* 465.3 (M+1).

EJEMPLO 5

{4-[9-fenil-2-(quinolin-3-ilamino)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-piperidin-1-il-metanona



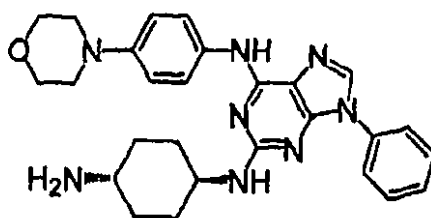
Se carga un tubo con [4-(2-cloro-9-fenil-9H-purin-6-ilamino)-
 fenil]-piperidin-1-ilmetanona (43 mg, 0.1 mmoles), 3-aminoquinolina
 (21.6 mg, 0.15 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7 mg,
 0.008 mmoles), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (8.9 mg, 0.03 mmoles),
 5 fosfato de potasio (100 mg, 0.47 mmoles), se evacua, y se vuelve a
 llenar con nitrógeno. Se agrega DME (0.7 ml) bajo nitrógeno. La mezcla
 de reacción se agita a 85°C durante 16 horas. La suspensión resultante
 de color café pálido se enfría hasta temperatura ambiente y se purifica
 mediante HPLC preparativa para obtener la sal trifluoroacetato de {4-[9-
 10 fenil-2-(quinolin-3-ilamino)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-piperidin-1-il-
 metanona (24.5 mg) como un sólido de color amarillo.

¹H RMN 400 MHz (MeOH-d₄) δ 9.29 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 9.13
 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.81-7.70 (m,
 7H), 7.58 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 7.48 (t, 1H, J= 7.2 Hz), 7.30 (d, 2H, J= 8.4
 15 Hz), 3.87-3.35 (m, 4H), 1.80-1.43 (m, 6H).

MS *m/z* 541.3 (M+1).

EJEMPLO 6

N²-(4-amino-ciclohexil)-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-9-fenil-9H-purin-2,6-
 20 diamina



Se seca el tamiz molecular (4A, 12.0 g) al vacío durante la noche a 150°C y se enfria hasta temperatura ambiente. Después se agregan 2-fluoro-6-cloro-purina (6.0 g, 35 mmoles), ácido fenilborónico (8.3 g, 70 mmoles), acetato de cobre (9.0 g, 52 mmoles) y trietilamina (19 ml, 140 mmoles) y se mezclan en dioxano seco (100 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días con un tubo desecante unido. Después que se completa la reacción, la mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno (200 ml), se filtra a través de una almohadilla de celita y se lava con cloruro de metileno (200 ml). La fase orgánica se combina y el solvente se elimina mediante evaporación giratoria. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo (2:1) como el eluyente, para obtener 2-fluoro-6-cloro-9- fenil-9H-purina (2.1 g, 24%) como un sólido de color amarillo claro.

MS m/z 249.1 ($M+1$).

Se mezclan 2-fluoro-6-cloro-9-fenil-9H-purina (50 mg, 0.20 mmoles), 4-morfolin-4-il-fenilamina (39 mg, 0.22 mmoles) y di-isopropiletilamina (35 μ l, 0.2 mmoles) en 1-butanol (0.4 ml). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas antes de agregar trans-1,4-ciclohexandiamina (68 mg, 0.6 mmoles) y di-isopropiletilamina (70 μ l, 0.4 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 110°C durante la noche. El solvente se elimina mediante evaporación giratoria. La mezcla cruda se vuelve a disolver en DMSO y se purifica mediante HPLC para obtener la sal trifluoroacetato de N^2 -(4-amino-ciclohexil)- N^6 -(4-morfolin-4-il-fenil)-9-fenil-9H-purin-2,6-diamina como un polvo de color blanco.

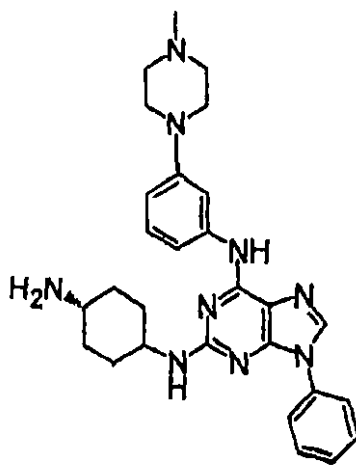
64

^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (t, 4H, $J = 9.4$ Hz), 7.51 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.84 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.57 (s, 1H), 3.01 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 1.93 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 1.77 (d, 2H, $J = 11.2$ Hz), 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz).

MS m/z 485.3 ($M + 1$).

EJEMPLO 7

N^2 -(4-amino-cicli)- N^6 -[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9-fenil-9H-purin-2,6-diamina



Se mezcla 1-cloro-3-nitrobenceno (1.0 g, 7 mmoles) con 1-metil-piperazina (2.0 ml) y la reacción se tapa y se agita a 190°C durante 2 horas. Después de la reacción, se elimina el exceso de 1-metil-piperazina mediante evaporación giratoria para obtener el producto crudo como aceite amarillo. El producto crudo se purifica mediante columna de vaporización instantánea en gel de sílice para obtener 1.2 g de 1-metil-4-(3-nitro-fenil)-piperazina (rendimiento 78%).

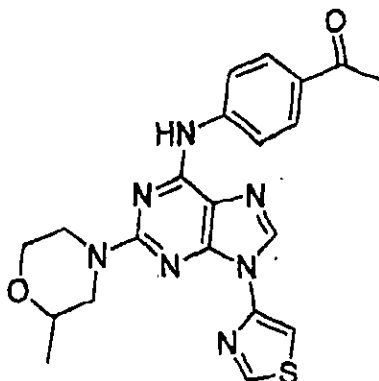
65

La 1-metil-4-(3-nitro-fenil)-piperazina (1.2 g, 5.4 mmoles) se disuelve en metanol (50 ml) y a la solución se agrega Pd/C (5%, 120 mg). Se une un globo de hidrógeno al matraz. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después que se completa la
5 reacción, se filtra el Pd/C y el material filtrado se recolecta y se concentra mediante evaporación giratoria, para obtener 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina.

Se mezclan 2-fluoro-6-cloro-9-fenil-9H-purina (50 mg, 0.20 mmoles), 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (42 mg, 0.22 mmoles) y di-
10 isopropiletilamina (35 μ l, 0.2 mmoles) en 1-butanol (0.4 ml). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas antes de agregar *trans*-1,4-ciclohexandiamina (68 mg, 0.6 mmoles) y di-isopropiletilamina (70 μ l, 0.4 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 110°C durante la noche. El solvente se elimina mediante evaporación giratoria y el producto
15 crudo se vuelve a disolver en DMSO y se purifica mediante HPLC para obtener N²-(4-amino-ciclohexil)-N⁶-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9-fenil-9H-purin-2,6-diamina como un polvo de color blanco.

¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.24 (m,
20 2H), 7.00 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.48 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.01 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 2.09 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 0.92 (m, 4H), 0.79 (t, 1H, J= 7.2 Hz).

MS *m/z* 498.3 (M+1).

EJEMPLO 8**1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-1-9H-purin-6-ilaminol-fenil]-etanona**

10

Se mezcla 1-(4-amino-fenil)-etanona (1.0 g, 7.4 mmoles) con 2-fluoro-6-cloro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purina (1.90g, 7.4 mmoles), di-isopropiletilamina (1.54 ml, 8.9 mmoles) y 50 ml de n-butanol. La mezcla de reacción se agita a 95°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de eliminar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando MeOH/DCM (5%:95%) para obtener 2.49 g del sólido de color blanco 1-{4-[2-fluoro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona.

20

Se mezcla 1-{4-[2-fluoro-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilaminol-fenil]-etanona (100 mg, 0.28 mmoles) con la sal HCl de 2-metil-morfolina (58 mg, 0.45 mmoles), di-isopropiletilamina (121 µl, 0.70 mmoles) y 5 ml de n-butanol. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 14 horas. Después de enfriar y de eliminar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización

25

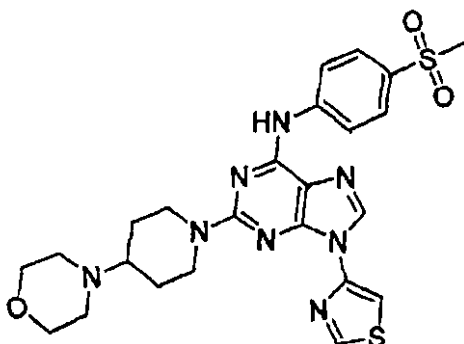
67

instantánea utilizando EA/hexano (1:1) para obtener 115 mg del sólido de color amarillo 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona.

Se disuelve 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona (115 mg, 0.26 mmoles) en 10 ml de etanol y se mezcla con 200 μ l de TFA. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de eliminar totalmente el solvente y TFA, el producto crudo se mezcla con yoduro de cobre (I) (50 mg, 0.26 mmoles) y fosfato de potasio (220 mg, 0.8 mmoles) y se desgasifica y se vuelve a llenar con nitrógeno seco. Se agregan N,N'-dimetiletilendiamina (46 mg, 0.52 mmoles) y yodo-tiazol (53 mg, 0.26 mmoles) en DMF (4ml) y la mezcla se agita a 90°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega AcOH-MeOH (1:10, 1.6 ml) para neutralizar la mezcla seguido por filtración a través de un filtro de jeringa. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el sólido pálido 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona 71mg.

^1H RMN 600 MHz (DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.26 (d, 1H, J=2.2), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.50 (dd, 2H, J = 3.0 Hz), 3.95 (dd, 1H, J=2.6Hz), 3.59 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J=6.2Hz).

MS m/z 436.2 (M+1).

EJEMPLO 9**(4-metansulfonil-fenil)-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina**

Se mezcla 4-metansulfonil-fenilamina (1.27 g, 7.4 mmoles) con 2-fluoro-6-cloro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (1.90 g, 7.4 mmoles), di-isopropiletilamina (1.54 ml, 8.9 mmoles) y 50 ml n-butanol. La mezcla de reacción se agita a 95°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de eliminar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando MeOH/DCM (7%:93%) para obtener 2.75 g del sólido de color blanco [2-fluoro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina.

Se mezcla [2-fluoro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina (110 mg, 0.28 mmoles) con 4-piperidin-4-il-morfolina (76 mg, 0.45 mmoles), di-isopropiletilamina (121 µl, 0.70 mmoles) y 5 ml de n-butanol. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 14 horas. Después de enfriar y de eliminar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización

20
69

instantánea utilizando EA/Hexano (6:4) para obtener 145 mg del sólido de color amarillo (4-metansulfonil-fenil)-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-amina.

Se disuelve (4-metansulfonil-fenil)-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-amina (145 mg, 0.26 mmoles) en 10 ml de etanol y se mezcla con 200 µl de TFA. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de eliminar totalmente el solvente y TFA, el producto crudo se mezcla con yoduro de cobre (I) (50 mg, 0.26 mmoles) y fosfato de potasio (220 mg, 0.8 mmoles) y se desgasifica y se vuelve a llenar con nitrógeno seco. Se agrega N,N'-dimetiletilendiamina (46 mg, 0.52 mmoles) y yodo-tiazol (53 mg, 0.26 mmoles) en DMF (4 ml) y la mezcla se agita a 90°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega AcOH-MeOH (1:10, 1.6 ml) para neutralizar la mezcla seguido por filtración a través de un filtro de jeringa. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener 95 mg del sólido de color blanco (4-metansulfonil-fenil)-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina.

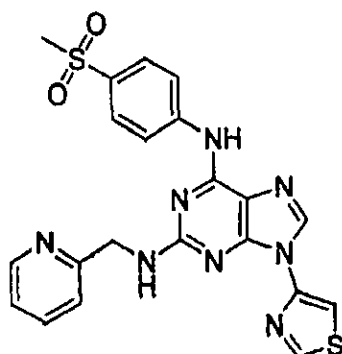
^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.86 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 3.71 (s, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (t, 2H, $J = 12.0$ Hz), 2.06 (d, 2H, $J = 11.2$ Hz), 1.55 (m, 2H).

MS m/z 541.3 ($M+1$).

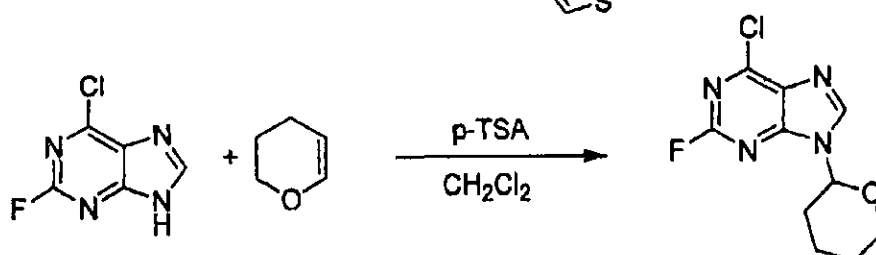
EJEMPLO 10

N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina

5



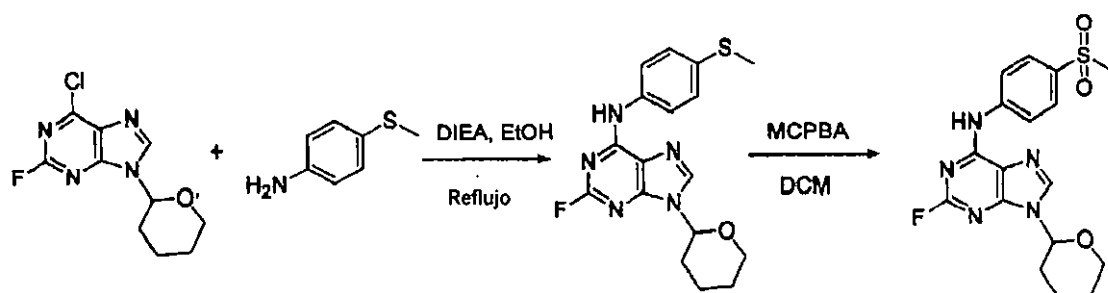
10



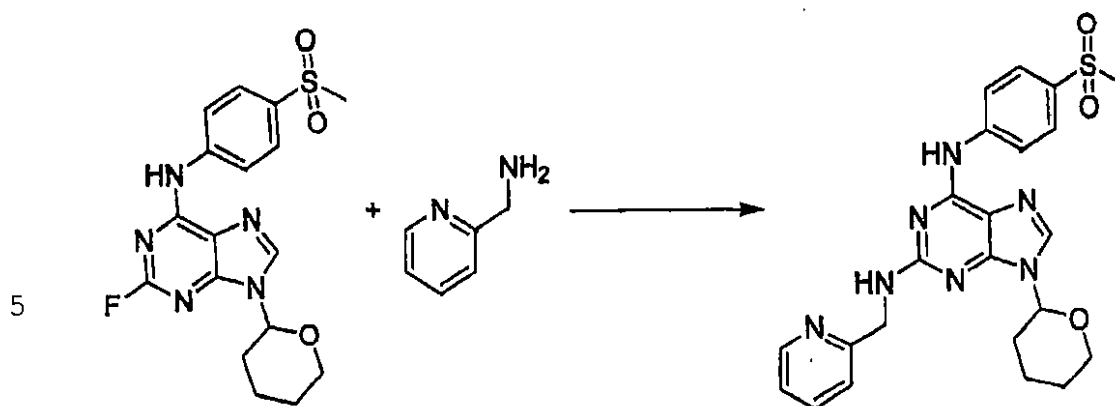
Una mezcla de 2-fluoro-6-cloropurina (17.26 g, 100 mmoles),
 15 3,4-dihidro-2H-pirano (12.62 g, 150 mmoles) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (1.90 g, 10 mmoles) se disuelve en diclorometano anhidro (200 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra, se lava con Na₂CO₃ (solución acuosa al 10%, 100 ml) y agua (100 ml) y la capa orgánica se seca con Na₂SO₄. La
 20 evaporación del solvente da como resultado un aceite el cual se tritura con acetato de etilo (10 ml) y hexanos (60 ml) lo cual induce la formación del precipitado. El producto, 2-fluoro-6-cloro-9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-purina, se recolecta mediante filtración.

25

5

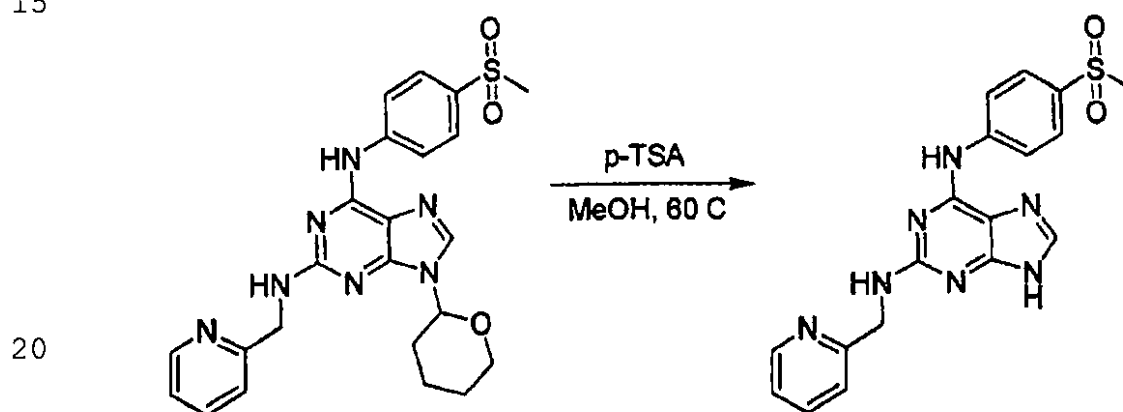


Una mezcla de 2-fluoro-6-cloro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (2.56 g, 10 mmoles), 4-(metiltio)anilina (1.39 g, 10 mmoles) y DIEA (1.93 g, 15 mmoles) en etanol (20 ml) se agita durante la noche a 78°C. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente. La evaporación del solvente seguido por cromatografía en columna (EtOAc/DCM desde 10% hasta 30%) produce [2-fluoro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-(4-metilsulfanil-fenil)-amina como un sólido de color blanco. A una solución del compuesto obtenido anteriormente (3.33 g, 9.25 mmoles) en DCM (10 ml) se agrega ácido 3-cloroperoxibenzoico (6.22 g, 77% máximo, 27.8 mmoles) lentamente en porciones (en una baño de hielo). Después de la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla se diluye con DCM (50 ml) y la suspensión se lava con Na₂SO₃ saturado (50 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml x 2) hasta que la fase orgánica sea clara. La capa orgánica se lava también con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se seca con MgSO₄. La evaporación del solvente seguido por cromatografía en columna (EtOAc/DCM desde 30% hasta 70%) produce [2-fluoro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-(4-metilsulfonil-fenil)-amina como un sólido de color amarillo pálido.

7A
72

La mezcla del sustrato 2-fluoropurina (4.6 g, 11.8 mmoles) y 2-(aminometil)piridina (15.0 g) se calienta en un baño de aceite a 84°C, durante la noche. La mezcla se distribuye entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lava con NH₄Cl (2x150 ml, solución acuosa saturada) y agua (200 ml) y seca con Na₂SO₄. La evaporación del solvente da el producto crudo el cual se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional.

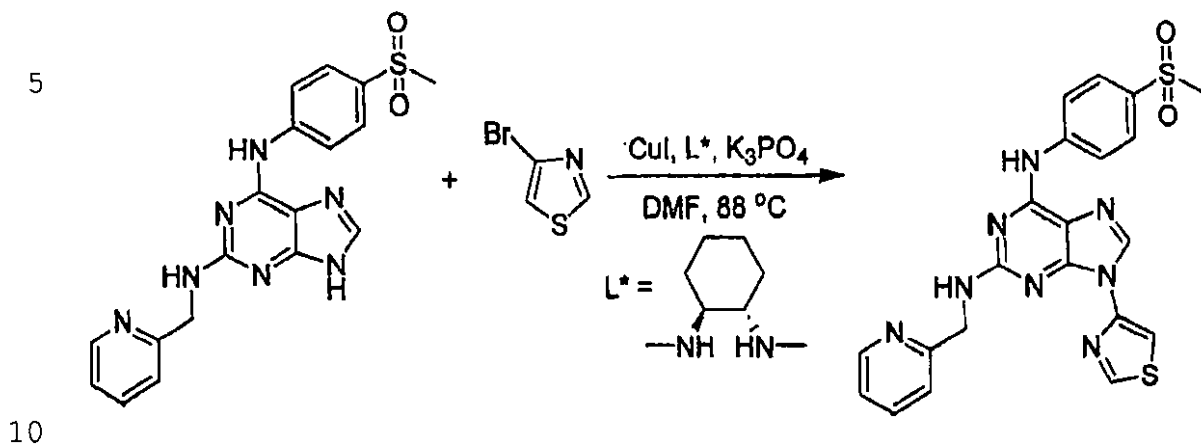
15



El compuesto obtenido anteriormente (1.93 g, 4.02 mmoles) se agita con ácido p-toluensulfónico monohidratado (950 mg, 5.0 mmoles) en metanol (20 ml) a 60°C hasta que ya no se detecte el material de partida (monitoreado mediante CCF o LC-MS). Se agrega

25

triethylamina (1.0 ml). A medida que la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente se forma el precipitado el cual se recolecta mediante filtración para obtener el producto desprotegido.



La purina 2,6-disustituída desprotegida (1.98 g, 5.0 mmoles), CuI (475 mg, 2.50 mmoles) y K_3PO_4 (3.18 g, 15 mmoles) se combinan en una matraz (vuelto a llenar con argón). Se agrega trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (355 mg, 2.50 mmoles) y se agrega 4-bromotiazol (932 mg, 88% puro, 5.0 mmoles) en DMF (9.0 ml) y la mezcla se agita a 88°C durante la noche.

Después que la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se agrega ácido acético (1.0 ml) y la mezcla se filtra a través de un filtro de jeringa (lavado con DMF). El material filtrado se purifica mediante LC-MS preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua/TFA gradiente 10-90% de CH_3CN en 7.5 minutos, Ultro 120 5 μM C18Q, 75x30 mm de DI). La solución recolectada de agua/ MeCN del producto se evapora para eliminar el acetonitrilo. Se agrega NaHCO_3 (solución acuosa saturada) para elevar el pH a 9. Se utiliza DCM para extraer el producto y la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 . La evaporación del

76
74

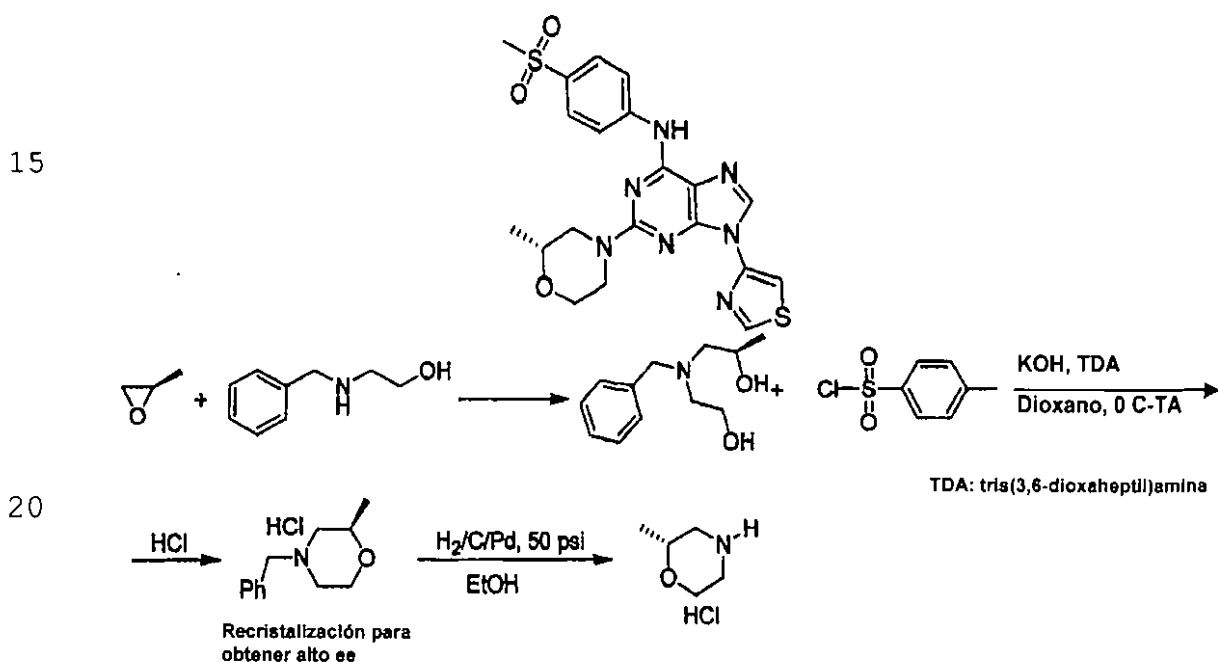
solvente permite obtener el producto como la base libre, N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina como un polvo de color blanco.

¹H RMN 400 MHz (d-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.26 (s, 1H),
5 8.53-7.70 (m, 9H), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 6.0 Hz),
4.67 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.17 (s, 3H).

MS m/z 479.3 (M+1).

EJEMPLO 11

10 R-(4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-
purin-6-il]-amina



Se agita N-benciletanolamina (9.06 g, 60 mmoles) con óxido
25 de (R)-(+)-propileno (6.96 g, 99%, 120 mmoles) en un tubo sellado a

77
75

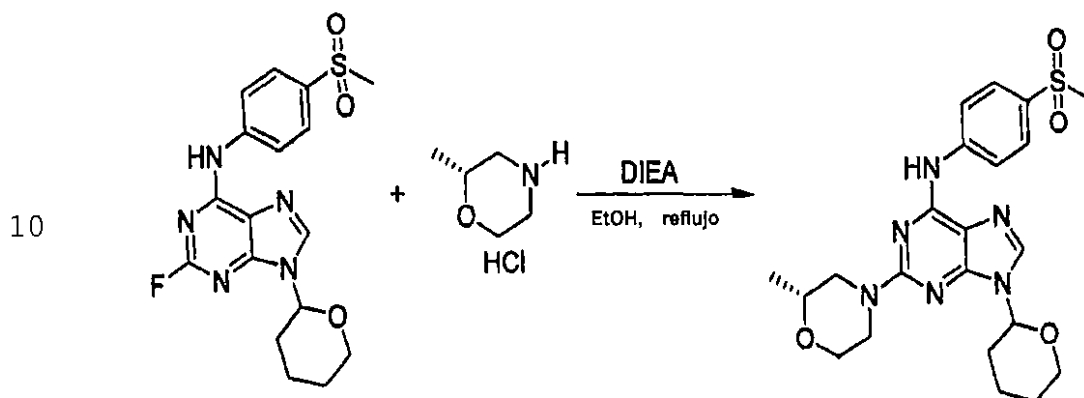
45°C durante la noche. La evaporación del exceso de óxido de propileno al vacío produce el residuo diol el cual se utiliza directamente para el siguiente paso.

El diol se disuelve en dioxano (60 ml, anhidro). Se agregan
5 KOH (10.08 g, 180 mmoles) y tris(3,6-dioxaheptil)amina (200 mg, 0.62 mmoles) y la mezcla se enfría hasta 0°C después de lo cual se agrega mediante goteo cloruro de tosilo (12.58 g, 66 mmoles, en 60 ml de dioxano anhidro). La mezcla de reacción se deja agitar a 0°C durante 45 minutos después de lo cual ésta se calienta hasta temperatura ambiente
10 y se agita durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtra y el material filtrado se evapora al vacío. Se agrega HCl (2N, 200 ml) al producto y la solución acuosa ácida resultante se lava con acetato de etilo (150 ml x 2), la solución se enfría hasta 0°C y se neutraliza mediante adición de NaOH. El producto se extrae después con acetato
15 de etilo. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y después se somete a evaporación. El residuo se somete a cromatografía (5-20% de acetato de etilo en DCM) para obtener el producto ciclizado (6.66 g).

La base libre se convierte en la sal HCl y se recristaliza de la siguiente manera: La base libre obtenida anteriormente se trata con
20 HCl (2M en éter, 50 ml) y se somete a evaporación para producir la sal HCl. La sal (6.0 g) se mezcla con acetato de etilo (120 ml) y se calienta hasta reflujo. Se agrega cuidadosamente EtOH mediante goteo hasta que todo el sólido se haya disuelto. Después éste se enfría hasta temperatura ambiente y se mantiene en el refrigerador durante la noche.
25 El precipitado obtenido se filtra para obtener el producto puro (2.8 g).

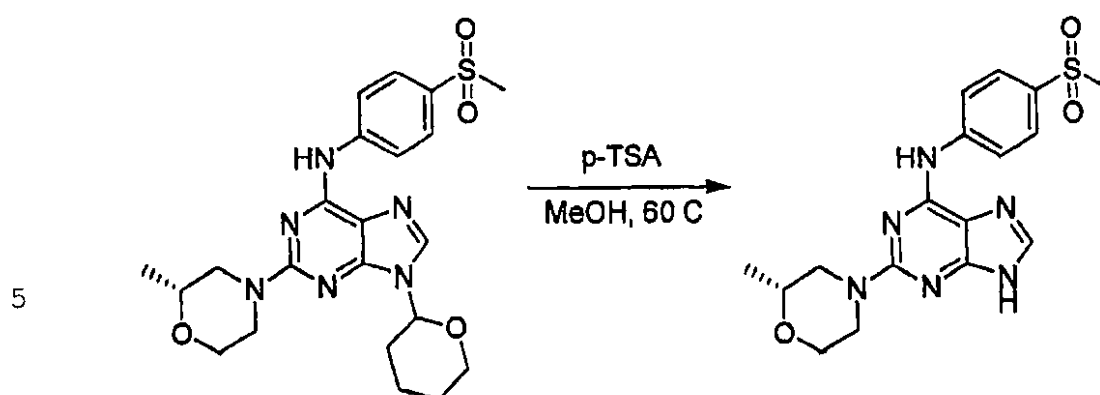
78
70

Una solución de la sal recristalizada (1.35 g, 5.94 mmoles) en etanol (30 ml) se hidrogena sobre Pd/C al 10% (0.20 g) bajo presión (3.87 kg/cm²) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra a través de celita (lavada con EtOH) y el material filtrado se evapora para obtener el aceite. La adición de éter y la evaporación subsiguiente produce clorhidrato R-2-metilmorfolina como un sólido.

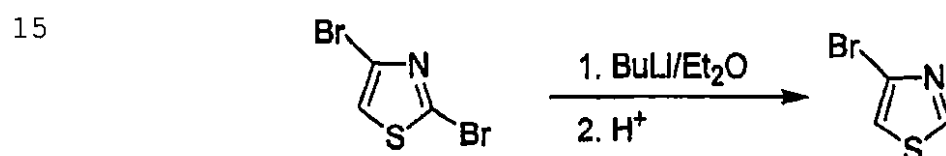


La mezcla del sustrato 2-fluoropurina (4.6 g, 11.8 mmoles), clorhidrato de R-2-metilmorfolina (1.78 g, 12.9 mmoles) y DIEA (3.78 g, 29.4 mmoles) en etanol (20 ml) se somete a reflujo durante la noche. Se evapora el etanol y el residuo se vuelve a disolver en DCM (100 ml). Este se lava con NaHCO₃ saturado (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se seca con MgSO₄. La evaporación del solvente seguido por cromatografía en columna (EtOAc/DCM desde 30% hasta 50%) produce R-4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-amina como un sólido de color café pálido.

77
77

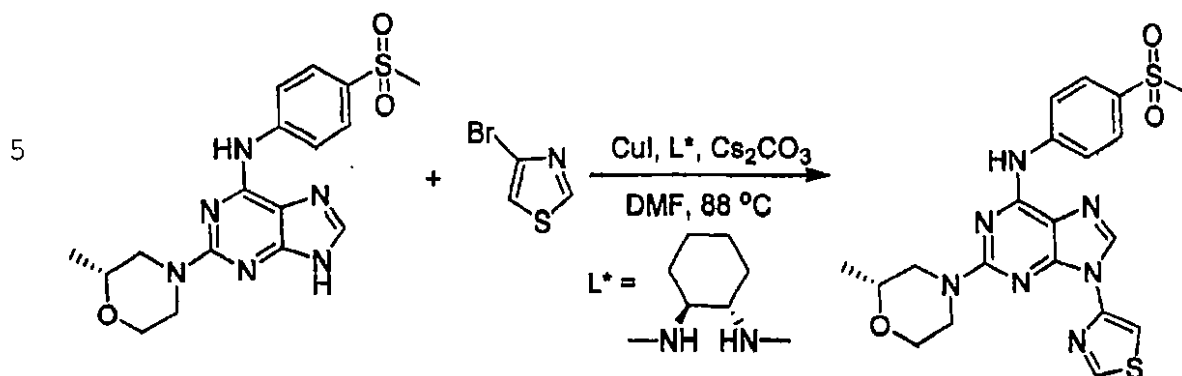


El compuesto obtenido anteriormente (1.90 g, 4.02 mmoles) se agita con ácido p-toluensulfónico monohidratado (380 mg, 2.0 mmoles) en metanol (20 ml) a 60°C hasta que el material de partida ya no se detecte (monitoreado mediante CFF o LC-MS). Se agrega trietilamina (0.5 ml) y etanol se evapora. La cromatografía en columna (MeOH/DCM desde 0 hasta 5%) produce la desprotección del producto.



Se coloca 2,4-dibromotiazol (5.00 g, 20.7 mmoles) en un matraz que se ha vuelto a llenar con argón tres veces. Se agrega éter anhidro (82 ml) y la solución se enfría hasta -78°C. Se agrega n-butil-litio (2.5 M en ciclohexano, 10.0 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 90 minutos a -78°C antes de extinguirla con solución de HCl/éter (2.0 m x 15 ml) La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. La mezcla se lava con NaHCO₃ (solución acuosa

saturada, 60 ml) y la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 . Después de la evaporación, se obtiene 4-bromotiazol como un producto crudo.



10 Se combinan la purina 2,6-disustituida desprotegida (1.44 g, 3.71 mmoles), CuI (352 mg, 1.86 mmoles) y Cs_2CO_3 (3.62 g, 3.0 eq) en una matraz (que previamente se vuelve a llenar con argón). Se agregan trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (264 mg, 1.86 mmoles) y 4-bromotiazol (691 mg, 88% puro, 3.71 mmoles) en DMF (8.0 ml) y la mezcla se agita a

15 88°C , durante la noche. Después que la mezcla se enfria hasta temperatura ambiente, se agrega ácido acético (1.0 ml) y la mezcla se filtra a través de un filtro de jeringa (lavado con DMF). El material filtrado se purifica mediante LC-MS preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua/TFA gradiente 10-90% de CH_3CN en 7.5 minutos, Ultro 120 5uM C18Q, 75x30

20 mm de DI) La solución recolectada de agua/MeCN del producto se evapora para eliminar el acetonitrilo. Se agrega NaHCO_3 (solución acuosa saturada) para elevar el pH a 9. Se utiliza DCM para extraer el producto y la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 . La evaporación del solvente produce R-(4-metansulfonyl-fenil)-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina

25 como base libre/polvo blanco.

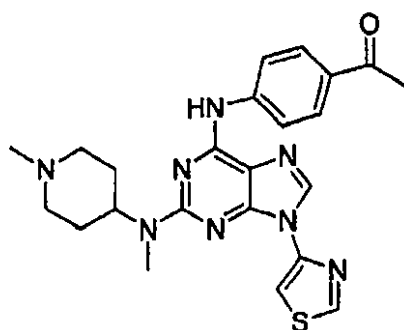
24

^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.87 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.83 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.07 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.53 (t, 2H, $J = 10.8$ Hz), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.33 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

5 MS m/z 472.3 ($M+1$).

EJEMPLO 12

1-(4-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino}-fenil)-etanona



10
15 Se mezcla 1-(4-amino-fenil)-etanona (1.0 g, 7.4 mmoles) con 2-fluoro-6-cloro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purina (1.90 g, 7.4 mmoles), di-isopropiletilamina (1.54 ml, 8.9 mmoles) y 50 ml de n-butanol. La mezcla de reacción se agita a 95°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de eliminar el solvente, el producto
20 crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando MeOH/DCM (5%:95%) para obtener 2.49 g del sólido blanco 1-{4-[2-fluoro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona.

Se mezcla 1-{4-[2-fluoro-9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona (100 mg, 0.28 mmoles) con metil-(1-metil-
25 piperidin-4-il)-amina (58 mg, 0.45 mmoles), di-isopropiletilamina (121 μl ,

0.70 mmoles) y 5 ml de n-butanol. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 14 horas. Después de enfriar y de eliminar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando EA/Hexano (1:1) para obtener 115 mg del sólido
5 amarillo 1-{4-[2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona.

Se disuelve 1-{4-[2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-9-(tetrahydro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona (115 mg, 0.26 mmoles) en 10 ml de etanol y se mezcla con 200 µl de TFA. La mezcla
10 de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de eliminar totalmente el solvente y TFA, el producto crudo se mezcla con yoduro de cobre (I) (50 mg, 0.26 mmoles) y fosfato de potasio (220 mg, 0.8 mmoles) y se desgasifica y se vuelve a llenar con nitrógeno seco. Se agregan N,N'-dimetiletilendiamina (46 mg,
15 0.52 mmoles) y yodo-tiazol (53 mg, 0.26 mmoles) en DMF (4 ml) y la mezcla se agita a 90°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega AcOH-MeOH (1:10, 1.6 ml) para neutralizar la mezcla seguido por filtración a través de un filtro de jeringa. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se disuelve
20 en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener un sólido de color pálido 1-{4-[2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-9-tiazol-4-1-9H-purin-6-ilamino}-fenil}-etanona.

¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.28 (d, 1H, J=2.3), 8.61 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.12 (d, 2H, J = 8.7 Hz),

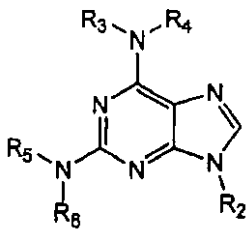
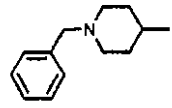
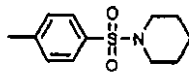
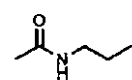
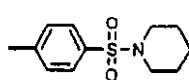
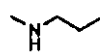
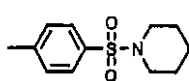
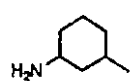
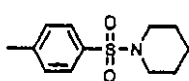
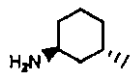
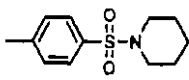
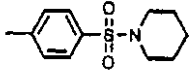
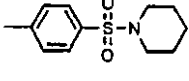
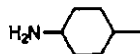
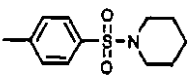
(MS m/z 463.3 (M+1)).

5

CUADRO 1

25

82

						
13		H		H		623.2
14		H		H		535.2
15		CH ₃		H		521.2
16		H		H		547.2
17		H		H		547.2
18		CH ₃		H		521.2
19		CH ₃		H		535.2
20		H		H		547.2

5

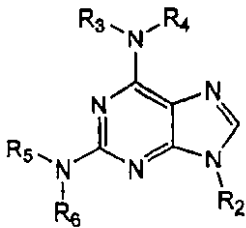
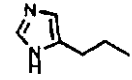
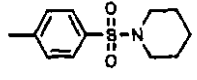
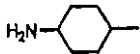
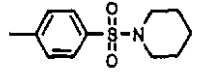
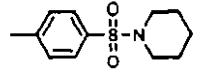
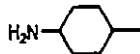
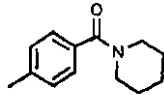
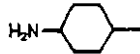
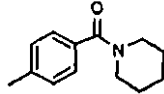
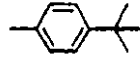
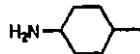
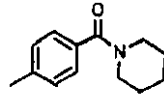
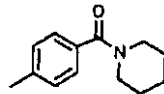
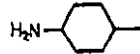
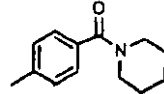
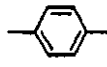
10

15

20

25

83

						
21		H		H		545.2
22		H		H		547.2
23		H		H		507.2
24		H		H	H	435.2
25		H		H		567.4
26		H		H		525.3
27		H		H		525.3
28		H		H		525.3

86
84

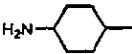
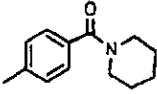
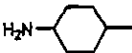
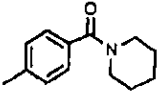
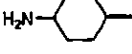
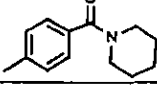
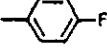
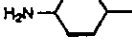
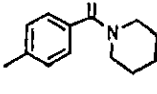
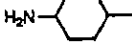
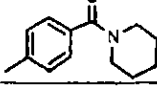
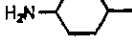
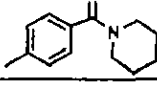
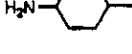
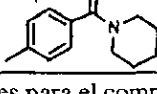
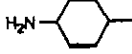
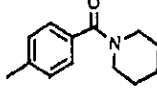
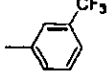
5

10

15

20

25

						
29		H		H		529.3
30		H		H		529.3
31		H		H		529.3
32		H		H		545.3
33		H		H		545.3
34		H		H		512.3
35		H		H		517.3
Datos Físicos Adicionales para el compuesto 35 ¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 3H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.82-3.40 (m, 5H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 4H).						
36		H		H		579.3

87
85

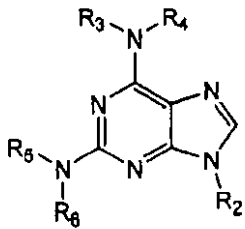
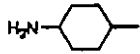
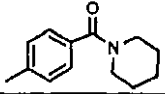
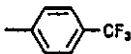
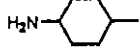
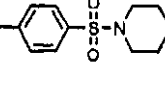
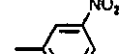
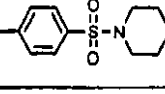
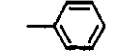
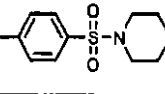
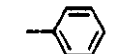
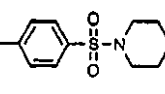
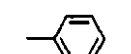
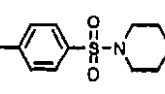
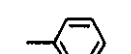
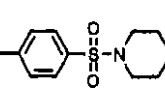
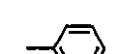
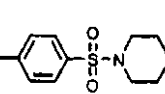
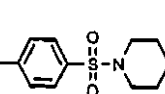
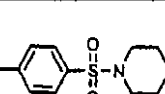
5

10

15

20

25

						
37		H		H		579.3
38		H		H		556.3
39	$(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H		H		549.3
40	$(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	H		H		521.3
41	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H		H		535.3
42	$(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	H		H		507.2
43	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H		H		493.2
44	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$		H		538.2
45	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	H		H		494.2
46	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	CH_3		H		508.2

88
86

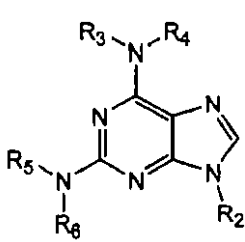
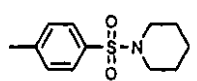
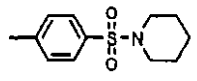
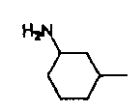
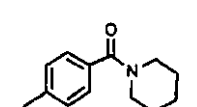
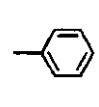
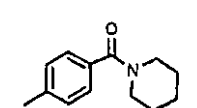
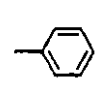
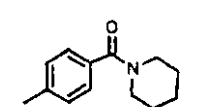
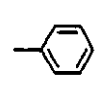
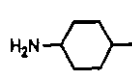
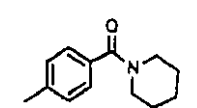
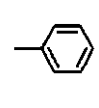
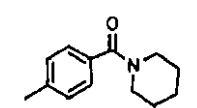
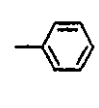
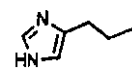
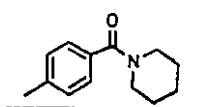
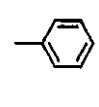
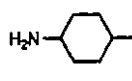
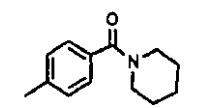
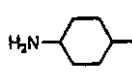
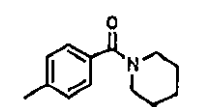
5

10

15

20

25

						
47	$(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$		H		566.3
48	$\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{OH}$	H		H		536.3
49		H		H		511.2
50	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	CH_3		H		485.2
51	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$	CH_3		H		499.3
52		H		H		511.3
53	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H		H		471.3
54		H		H		508.3
55		H		H		556.3
56		H		H		556.3

89
87

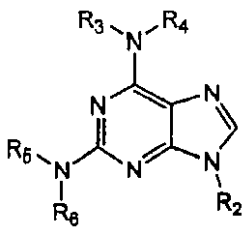
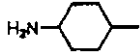
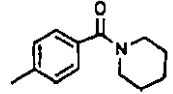
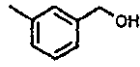
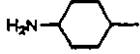
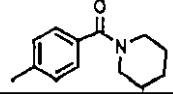
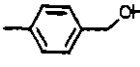
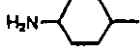
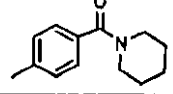
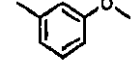
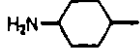
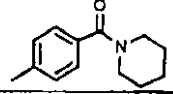
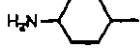
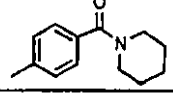
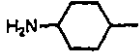
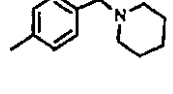
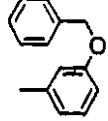
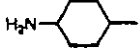
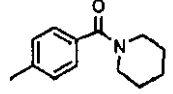
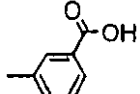
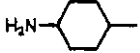
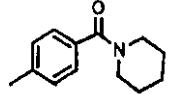
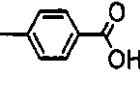
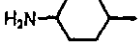
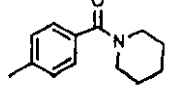
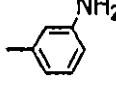
5

10

15

20

25

						
57		H		H		541.2
58		H		H		541.2
59		H		H		541.2
60		H		H		517.2
61		H		H		531.2
62		H		H		617.3
63		H		H		555.2
64		H		H		555.2
65		H		H		526.2

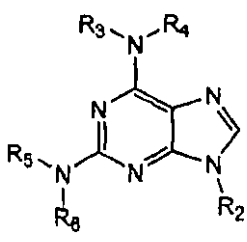
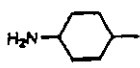
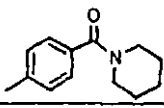
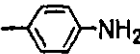
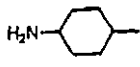
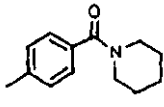
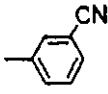
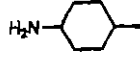
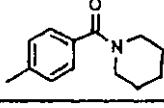
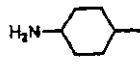
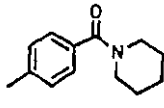
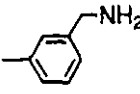
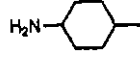
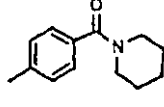
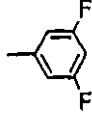
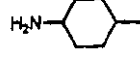
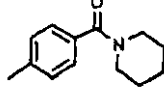
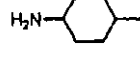
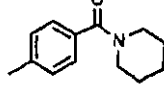
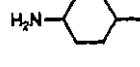
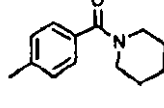
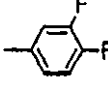
5

10

15

20

25

						
66		H		H		525.25
67		H		H		536.25
68		H		H		513.20
69		H		H		540.30
70		H		H		547.20
71		H		H		539.30
72		H		H		561.25
73		H		H		547.20

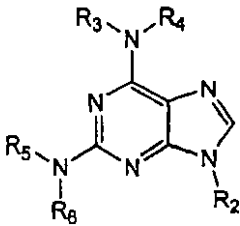
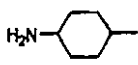
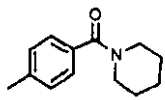
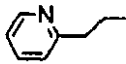
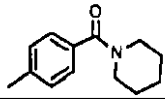
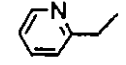
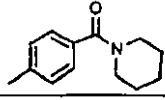
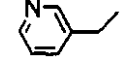
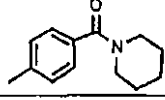
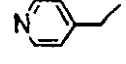
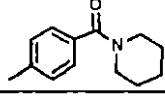
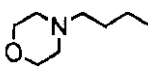
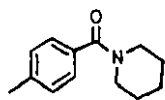
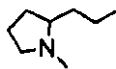
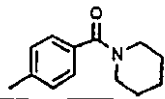
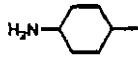
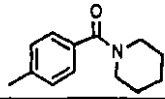
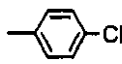
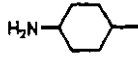
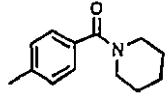
5

10

15

20

25

						
74		H		H		555.30
75		CH ₃		H		533.3
76		H		H		505.3
77		H		H		505.3
78		H		H		505.3
79		H		H		541.3
80		H		H		525.4
81		H		H		546.2
82		H		H		546.2

92
90

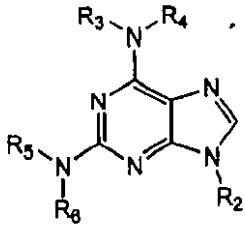
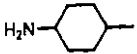
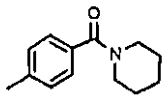
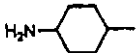
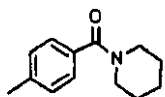
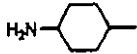
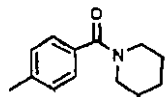
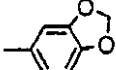
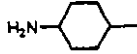
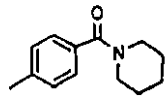
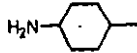
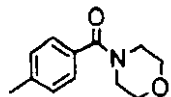
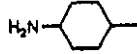
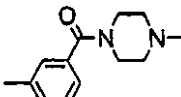
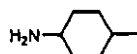
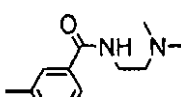
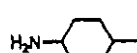
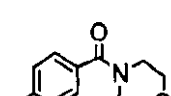
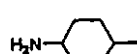
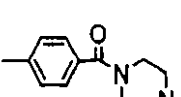
5

10

15

20

25

						
83		H		H		517.3
84		H		H		501.30
85		H		H		555.3
86		H		H		518.3
87		H		H		513.20
88		H		H		526.25
89		H		H		514.20
90		H		H		513.20
91		H		H		526.30

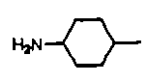
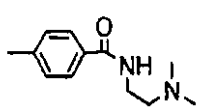
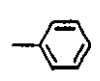
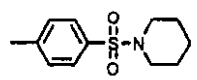
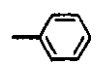
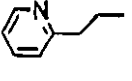
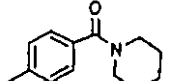
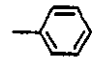
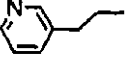
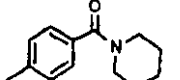
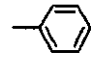
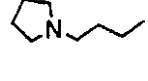
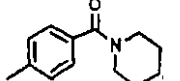
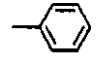
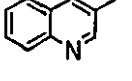
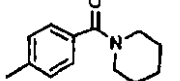
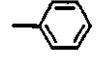
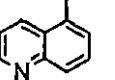
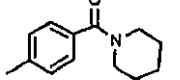
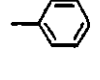
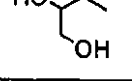
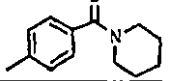
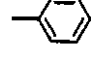
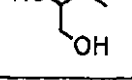
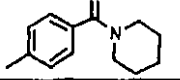
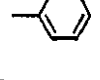
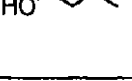
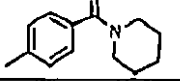
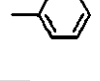
5

10

15

20

25

						
92		H		H		513.20
93		H		H		528.25
94		H		H		519.3
95		H		H		519.3
96		H		H		525.35
97		H		H		541.3
98		H		H		541.3
99		H		H		488.3
100		CH ₃		H		502.3
101		H		H		472.3

92

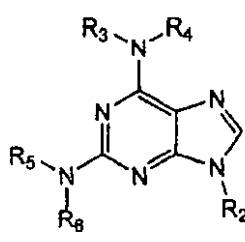
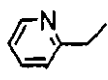
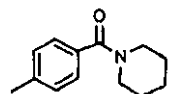
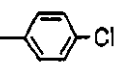
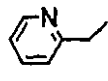
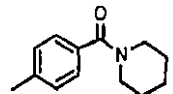
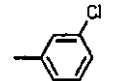
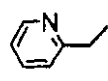
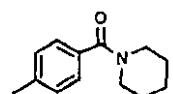
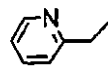
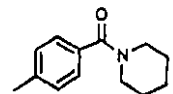
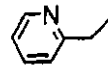
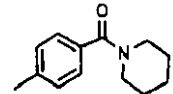
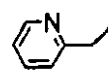
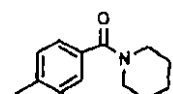
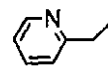
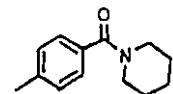
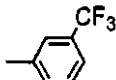
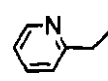
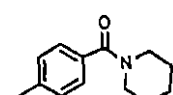
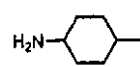
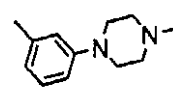
5

10

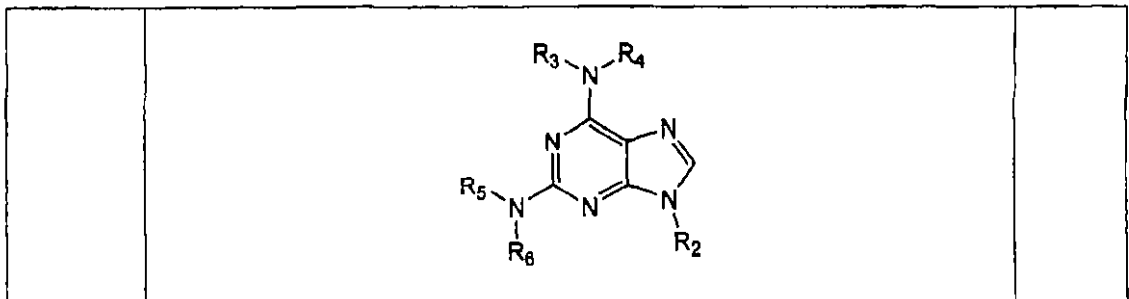
15

20

25

						
102		H		H		540.30
103		H		H		540.30
104		H		H		511.3
105		H		H		525.3
106		H		H		507.30
107		H		H		495.3
108		H		H		573.3
109		H		H		505.3
110		H		H		498.3

5



10

Datos Físicos Adicionales para el Compuesto 110 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.48 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.01 (t, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 0.92 (m, 4H), 0.79 (t, 1H); MS <i>m/z</i> 498.3 (M+1)						
111		H		H		498.3
112		H		H		485.3

15

Datos Físicos Adicionales para el compuesto 112 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (t, 4H), 7.51 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 3.71 (t, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.01 (t, 4H), 1.93 (d, 2H), 1.77 (d, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 1H); MS <i>m/z</i> 485.3 (M + 1).						
113		H		H		499.2
114		H		H		496.3
115		H		H		519.40
116		H		H		519.30
117		H		H		523.30

25

26/94

118		H		H		523.30
119		H		H		530.30
120		H		H		530.30
121		H		H		535.30
122		H		H		535.30
123		H		H		472.3
Datos Físicos Adicionales para el compuesto 123 ¹H NMR 400 MHz (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.21-3.23 (m, 2H), 1.45-1.69 (m, 6H), 1.09 (d, 3H).						
124		H		H		548.3
125		H		H		548.3

95
97

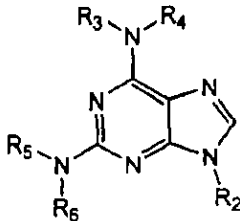
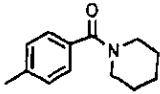
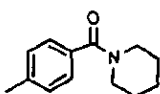
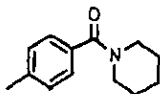
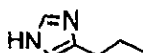
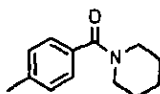
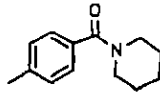
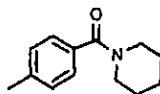
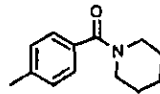
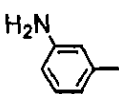
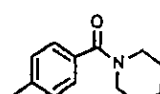
5

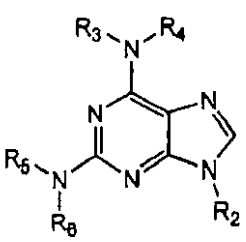
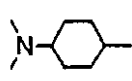
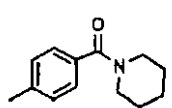
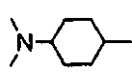
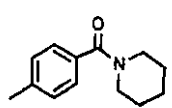
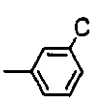
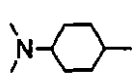
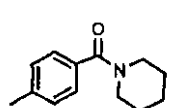
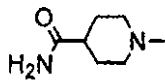
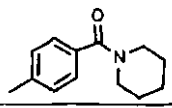
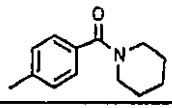
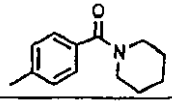
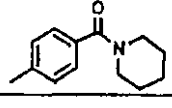
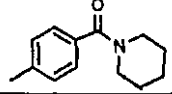
10

15

20

25

						
126		H		H		498.3
127		H		H		492.3
128		H		H		509.3
129		H		H		543.3
130		H		H		540.3
131		H		H		540.3
Datos Físicos Adicionales para el compuesto 131 ¹ H NMR 400 MHz (MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.03-7.74 (m, 3H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 3.80-3.38 (m, 4H), 1.79-1.52 (m, 6H).						
132		H		H		491.3
133		H		H		505.3

						
Datos Físicos Adicionales para el compuesto 133						
¹ H NMR 400 MHz (MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.48-3.75 (m, 4H), 1.45-1.78 (m, 6H)						
134		H		H		529.4
135		H		H		573.4
136		H		H		539.4
137		H		H		525.3
138		H		H		506.3
139		H		H		525.3
140		H		H		511.3
141		H		H		511.3

97
97

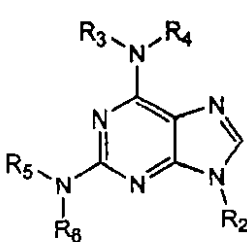
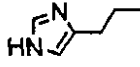
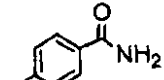
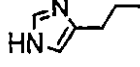
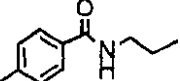
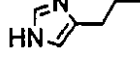
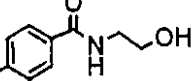
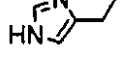
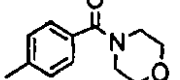
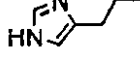
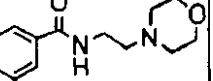
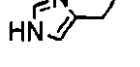
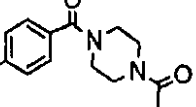
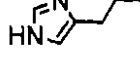
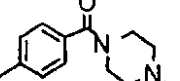
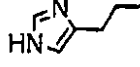
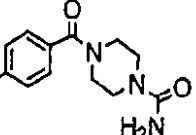
5

10

15

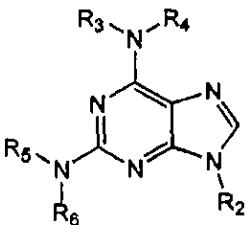
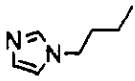
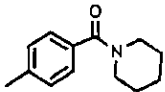
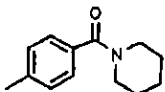
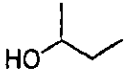
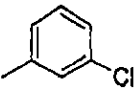
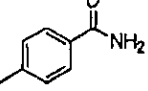
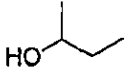
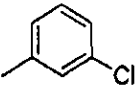
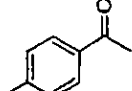
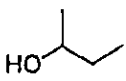
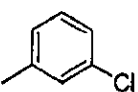
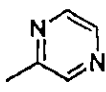
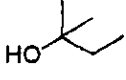
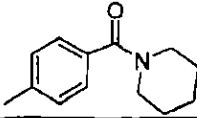
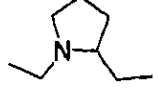
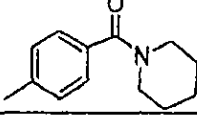
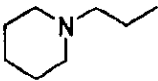
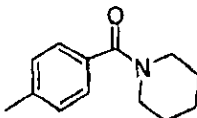
20

25

						
	Datos Físicos Adicionales para el compuesto 141 ¹H NMR 400 MHz (MeOH-d₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.70-3.36 (m, 6H), 2.95 (s, 6H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.78-1.47 (m, 6H).					
142		H		H		440.20
143		H		H		482.20
144		H		H		484.20
145		H		H		510.20
146		H		H		553.30
147		H		H		551.30
148		H		H		523.20
149		H		H		552.25

100
99

5

						
150		H		H		522.3
Datos Físicos para el compuesto 150 ¹ H NMR 400 MHz (MeOH-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.32 (t, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 4H), 2.23 (q, 2H), 1.79-1.47 (m, 6H).						
151		H		H		511.3
406		H		H		438.2
407		H		H		437.2
408		H		H		397.2
430		H		H		493.2
431		H		H		531.3
432		H		H		531.3

10

15

20

25

101
99

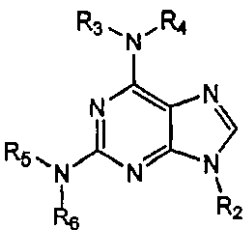
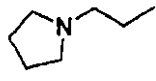
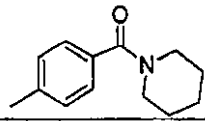
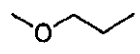
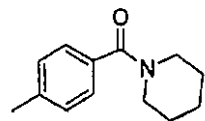
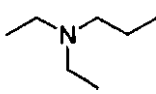
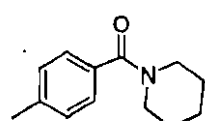
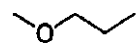
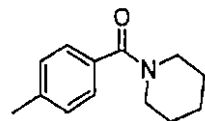
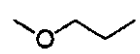
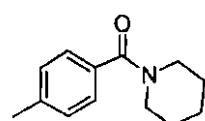
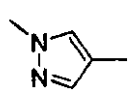
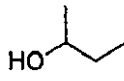
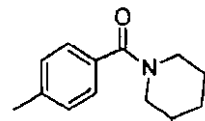
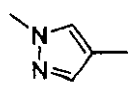
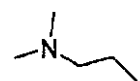
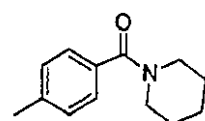
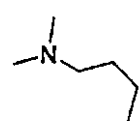
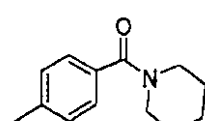
5

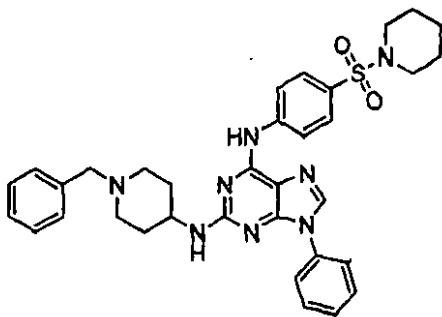
10

15

20

25

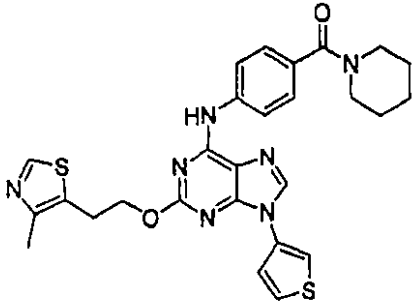
						
433		H		H		517.3
434		H		H		478.2
435		H		H		519.3
436		H		H		479.2
437		H		H		476.2
439		H		H		476.2
442		H		H		485.2
443		H		H		499.3



5

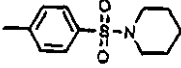
De igual manera, los componentes del cuadro 2, se combinan para formar los compuestos de la fórmula I. por ejemplo, los componentes del compuesto 425 se combinan para formar (4-{2-[2-(4-

10 1-il-metanona, que tiene la siguiente estructura:



15

CUADRO 2

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
	R ₁	R ₄	R ₃	R ₂	
152	Cl		H		469.3

25

104
102

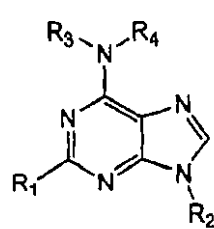
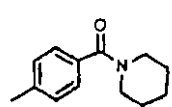
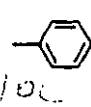
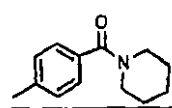
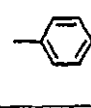
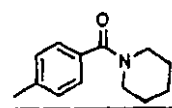
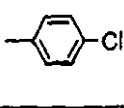
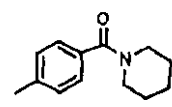
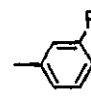
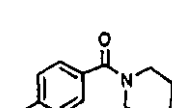
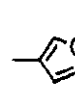
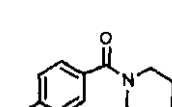
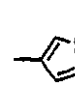
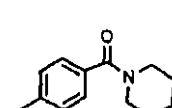
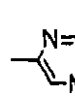
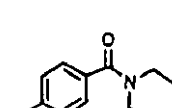
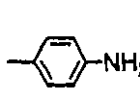
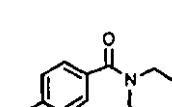
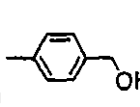
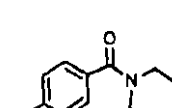
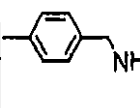
5

10

15

20

25

						
153	CH ₃ O-		H		429.30	
154	H		H		399.30	
155	H		H		433.30	
156	H		H		417.3	
158	H		H		389.3	
160	H		H		405.2	
161	H		H		401.2	
162	H		H		414.3	
163	H		H		429.2	
164	H		H		428.2	

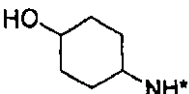
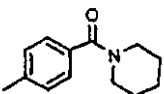
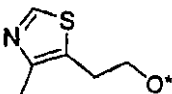
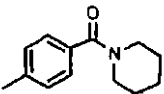
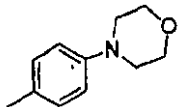
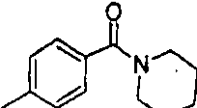
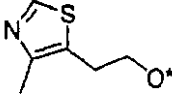
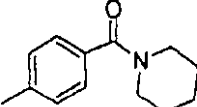
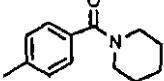
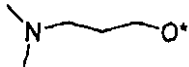
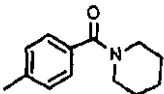
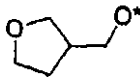
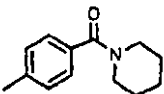
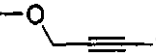
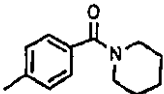
5

10

15

20

25

					
411			H		512.2
412			H		540.3
420	H		H		379.2
423	CH ₃ O-		H		435.2
425			H		546.2
458			H		473.2
459			H		500.3
461			H		499.2
471			H		467.2

106
104

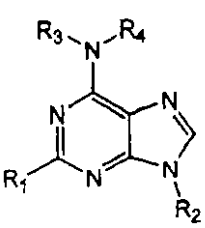
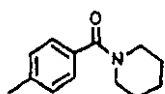
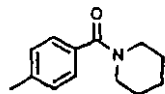
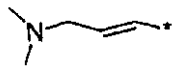
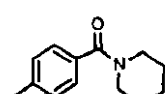
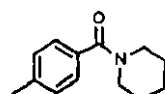
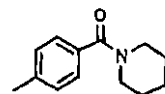
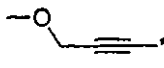
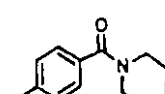
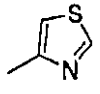
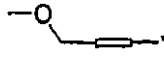
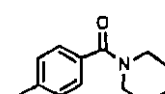
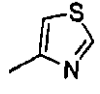
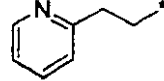
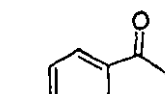
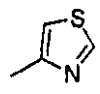
5

10

15

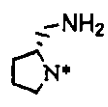
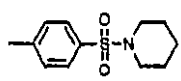
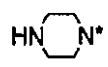
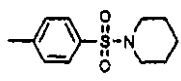
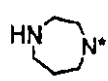
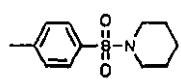
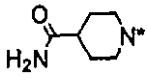
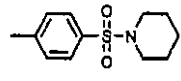
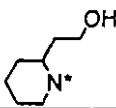
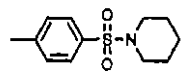
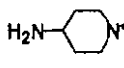
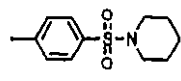
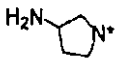
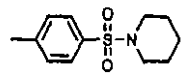
20

25

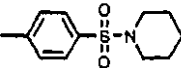
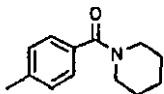
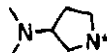
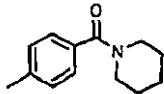
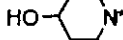
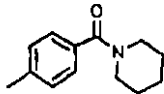
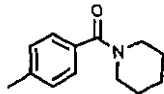
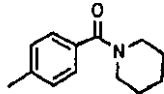
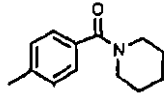
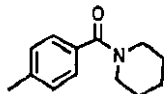
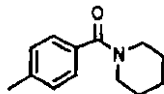
					
472			H		467.2
473			H		473.2
474			H		482.3
475			H		469.3
476			H		475.2
487			H		474.2
489			H		476.2
490			H		442.2

102
105

CUADRO 3

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	
165			H		533.2
166			H		519.2
167			H		533.3
168			H		561.2
169			H		562.3
170			H		533.3
171			H		519.3

108
106

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
172			H		520.3
173			H		497.3
174			H		511.3
175			H		498.3
176			H		484.30
177			H		518.30
178			H		518.30
179			H		490.30
180			H		474.30

5

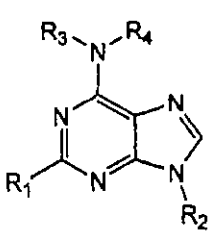
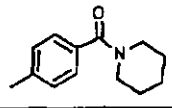
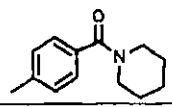
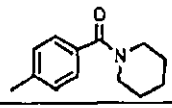
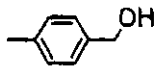
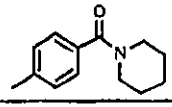
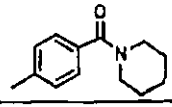
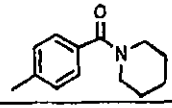
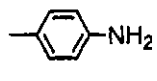
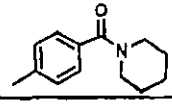
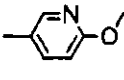
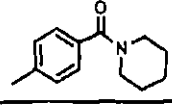
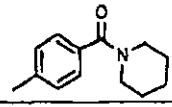
10

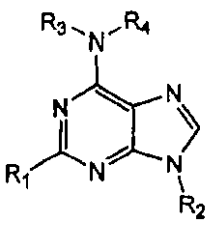
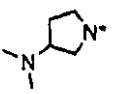
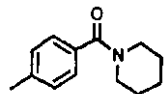
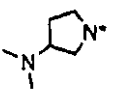
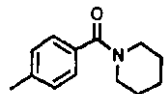
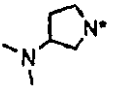
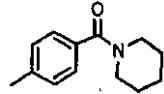
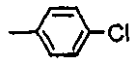
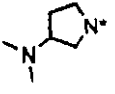
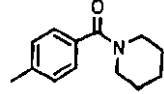
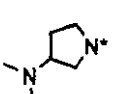
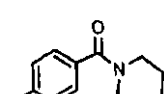
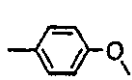
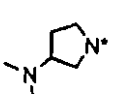
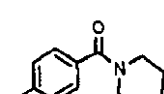
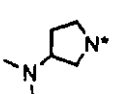
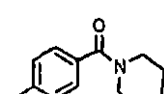
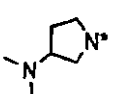
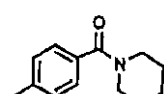
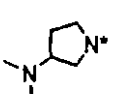
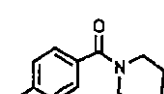
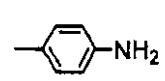
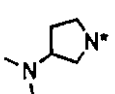
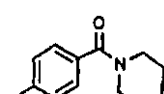
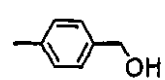
15

20

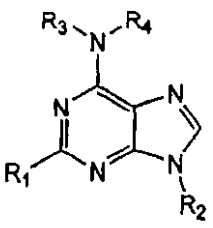
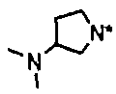
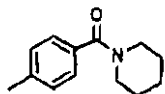
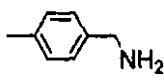
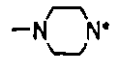
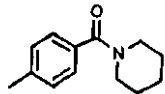
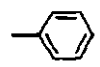
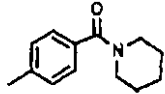
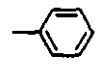
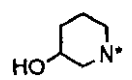
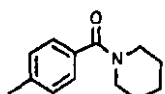
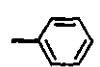
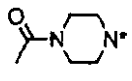
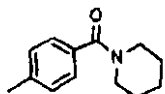
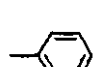
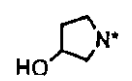
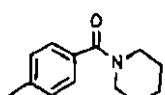
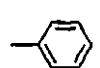
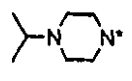
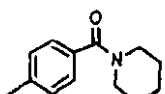
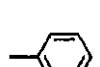
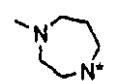
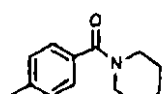
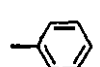
25

107

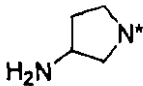
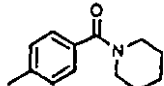
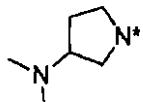
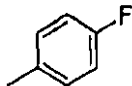
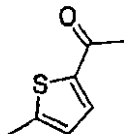
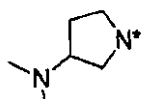
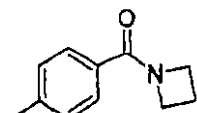
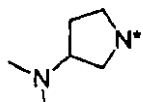
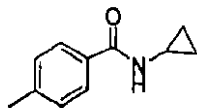
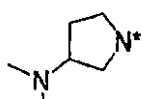
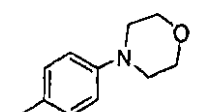
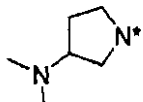
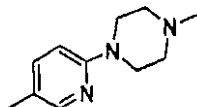
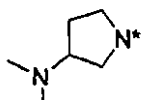
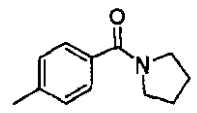
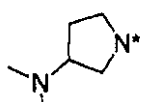
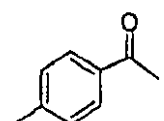
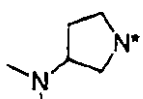
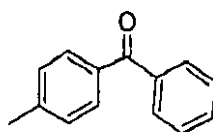
Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
181			H		486.30
182			H		474.30
183			H		514.30
184			H		485.30
185			H		485.30
186			H		499.4
187			H		515.35
188			H		486.35
189			H		497.4
Datos Físicos Adicionales para el compuesto 189 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.68 (t, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.28-3.45 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 6H).					

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
					
192			H		
193			H		545.30
194			H		529.40
195			H		541.40
196			H		501.40
197			H		517.40
199			H		513.40
200			H		526.40
201			H		541.40

109

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
202			H		540.40
203			H		497.3
204			H		465.3
Datos Físicos Adicionales para el Compuesto 204 ¹ H NMR 400 MHz (MeOH-d ₄) δ 9.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 3.49-3.70 (m, 4H), 1.60-1.77 (m, 6H).					
205			H		498.3
206			H		525.4
207			H		484.3
208			H		525.3
209			H		511.4

42
110

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
410			H		483.3
413			H		466.2
415			H		483.4
416			H		483.2
417			H		491.3
418			H		499.3
419			H		497.3
421			H		442.2
422			H		504.2

123
111

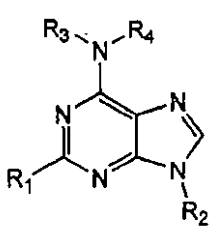
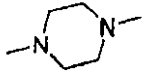
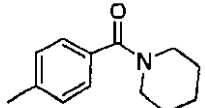
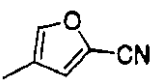
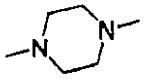
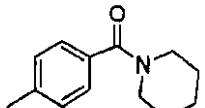
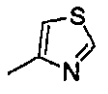
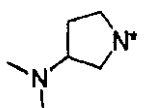
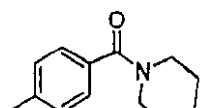
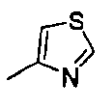
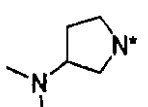
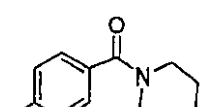
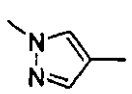
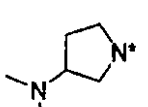
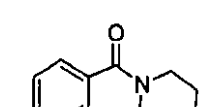
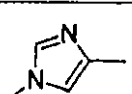
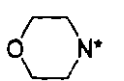
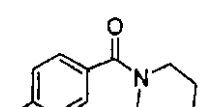
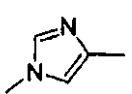
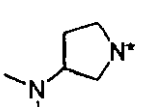
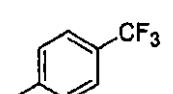
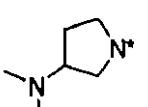
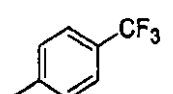
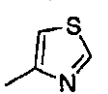
5

10

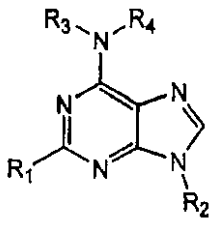
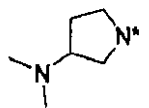
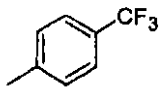
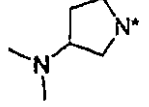
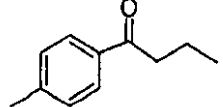
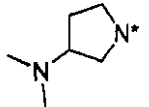
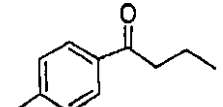
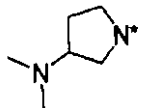
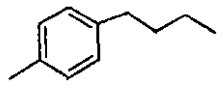
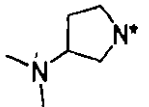
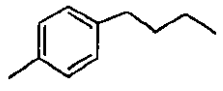
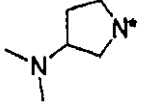
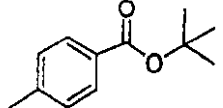
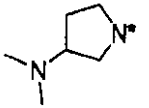
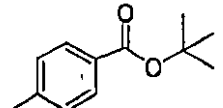
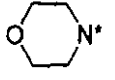
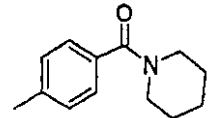
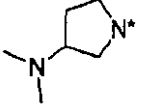
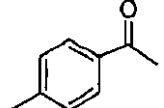
15

20

25

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
424			H		512.2
427			H		504.3
429			H		518.2
438			H		515.2
440			H		515.2
441			H		488.2
462			H		468.3
463			H		475.2

44
112

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
464			H		474.2
465			H		470.2
466			H		476.2
467			H		456.3
468			H		462.2
469			H		500.3
470			H		506.3
477			H		491.2
478			H		449.2

45
113

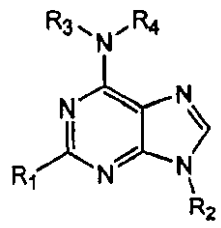
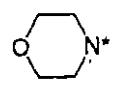
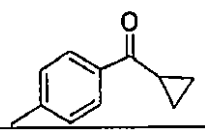
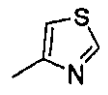
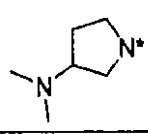
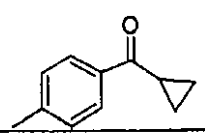
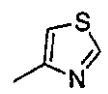
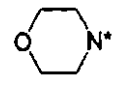
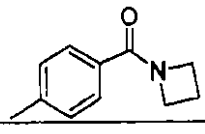
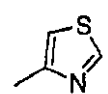
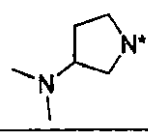
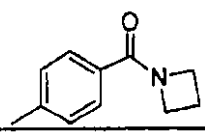
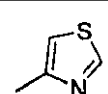
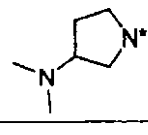
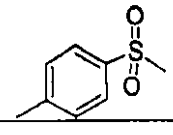
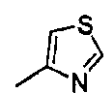
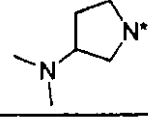
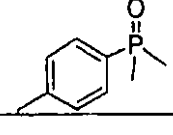
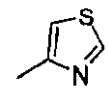
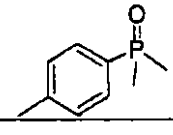
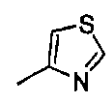
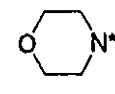
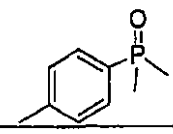
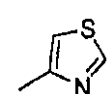
5

10

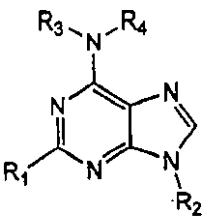
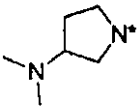
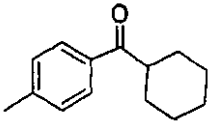
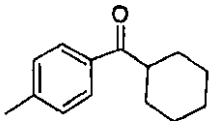
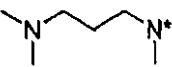
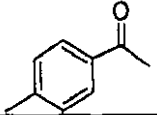
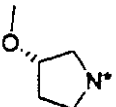
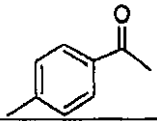
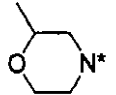
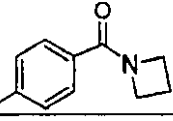
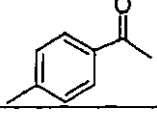
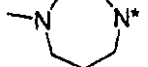
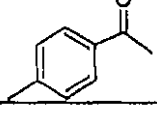
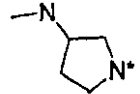
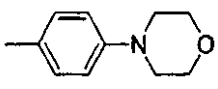
15

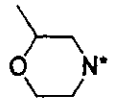
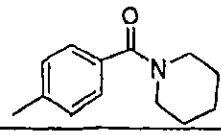
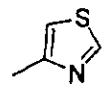
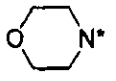
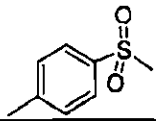
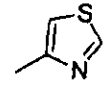
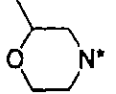
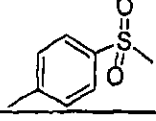
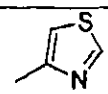
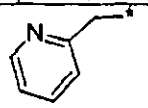
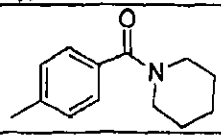
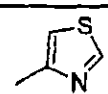
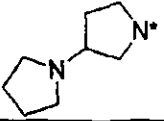
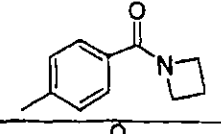
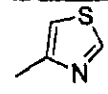
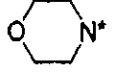
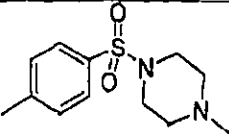
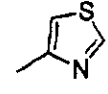
20

25

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
479			H		448.2
480			H		475.2
481			H		463.2
482			H		490.2
484			H		485.2
488			H		483.2
491			H		440.2
492			H		456.2

116
114

Compuesto número		Datos físicos MS (m/z) M+1
494	   	517.3
495	   	490.3
496	   	451.3
497	   	436.2
498	   	476.2
499	   	421.3
500	   	449.2
501	   	492.2

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
502			H		504.2
Información Adicional para el compuesto 502 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.83 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.54 (t, 2H, J = 12.8 Hz), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.69-1.46 (m, 6H), 1.30 (d, 3H, J = 6.4 Hz);					
503			H		458.2
Información Adicional para el compuesto 503 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.83 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.89-3.80 (m, 8H), 3.07 (s, 3H);					
504			H		472.3
Información Adicional para el compuesto 504 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 9.69 (s, 1H), 8.87 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.83 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.53 (t, 2H, J = 10.8 Hz), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.33 (d, 3H, J = 6.4 Hz);					
505			H		511.3
506			H		516.3
507			H		542.3

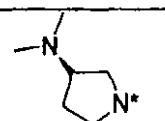
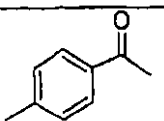
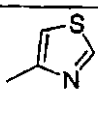
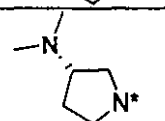
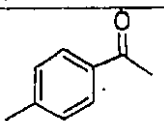
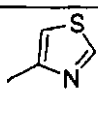
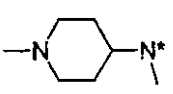
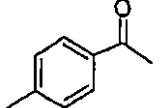
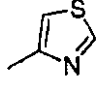
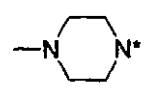
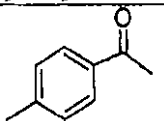
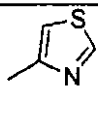
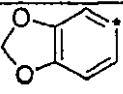
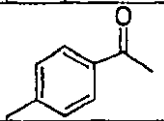
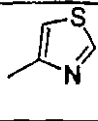
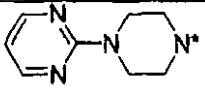
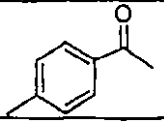
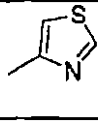
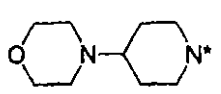
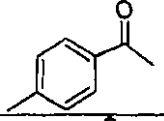
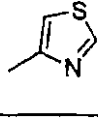
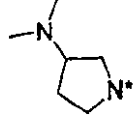
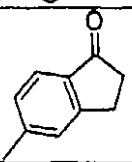
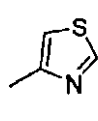
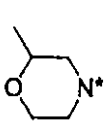
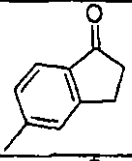
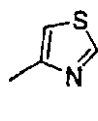
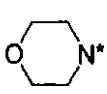
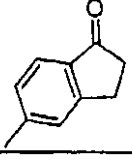
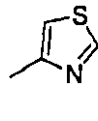
5

10

15

20

25

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
508			H		449.2
509			H		449.2
510			H		463.2
511			H		435.2
512			H		457.2
513			H		499.2
514			H		505.3
515			H		461.2
516			H		448.2
517			H		434.2

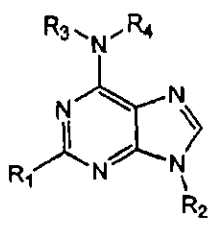
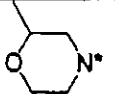
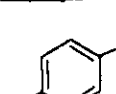
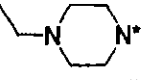
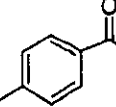
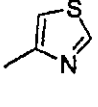
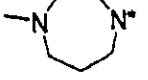
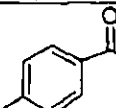
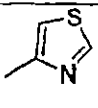
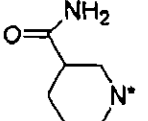
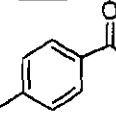
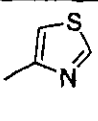
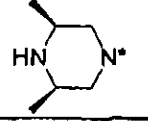
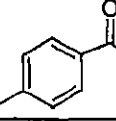
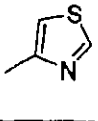
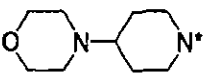
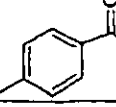
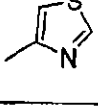
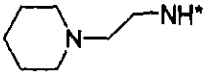
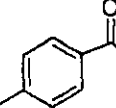
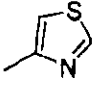
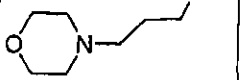
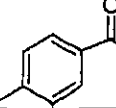
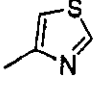
5

10

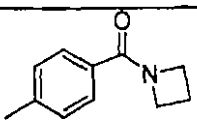
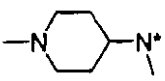
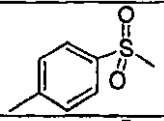
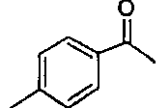
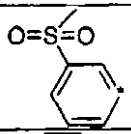
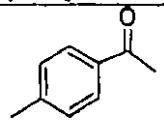
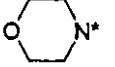
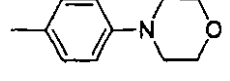
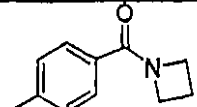
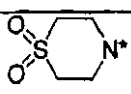
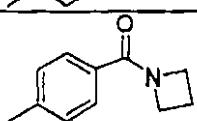
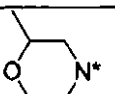
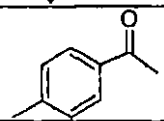
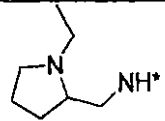
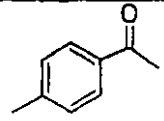
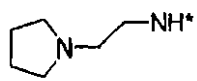
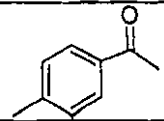
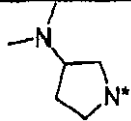
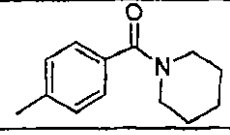
15

20

25

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
518			H		470.2
519			H		490.3
Información Adicional para el compuesto 519 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.30 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.81 (d, 2H, J = 15.2 Hz), 4.37 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.33 (t, 2H, J = 12.8 Hz), 3.26 (m, 6H), 2.30 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 6.8Hz);					
520			H		490.3
521			H		504.2
522			H		490.3
523			H		546.3
Información Adicional para el compuesto 523 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.40 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.72 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 4.96 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 4.48 (m, 2H), 4.13(m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 1.72 (m, 2H);					
524			H		504.3
525			H		520.3

118

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
526			H		421.2
527			H		499.3
528			H		403.2
529			H		491.2
530			H		465.2
531			H		444.2
532			H		511.3
533			H		435.2
534			H		463.3
535			H		449.3
536			H		524.3

5

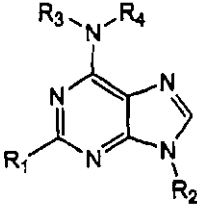
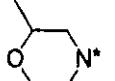
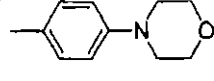
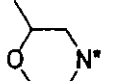
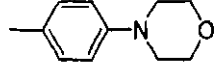
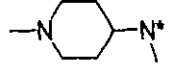
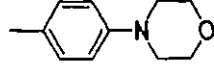
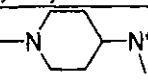
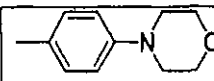
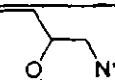
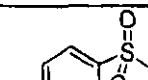
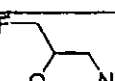
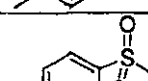
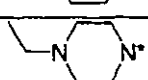
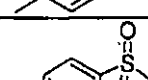
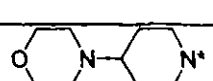
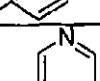
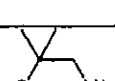
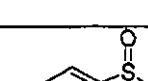
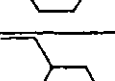
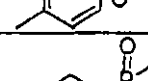
10

15

20

25

120
119

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
537			H		479.3
538			H		478.3
539			H		506.3
Additional Information for Compound 539 ¹ H NMR 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.27 (d, 1H, J=2.2), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 4.78 (s, 1H), 3.76 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 3.57 (t, 4H, J=4.6Hz), 3.09 (t, 4H, J=4.6Hz), 3.06 (s, 3H), 2.85 (d, 3H, J=4.6HZ), 1.96(m, 4H)					
540			H		505.3
541			H		486.3
542			H		490.3
543			H		485.3
544			H		464.2
545			H		486.3
546			H		484.2

5

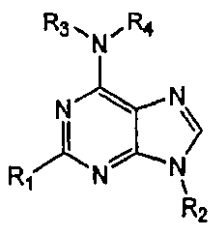
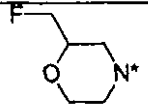
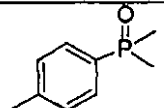
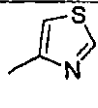
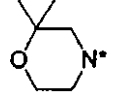
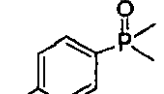
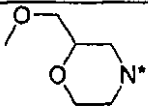
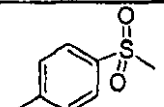
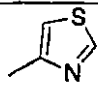
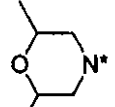
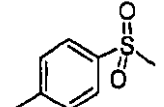
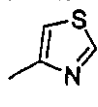
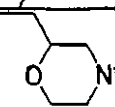
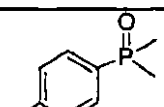
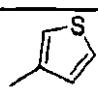
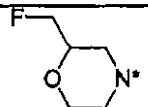
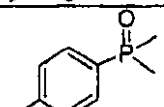
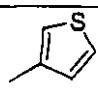
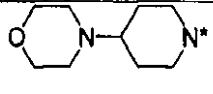
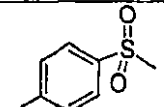
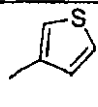
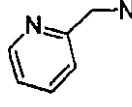
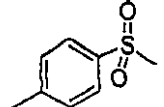
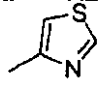
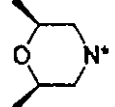
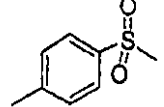
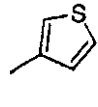
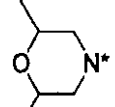
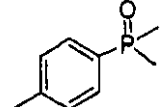
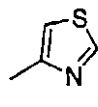
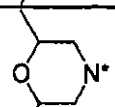
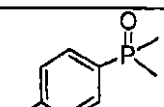
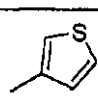
10

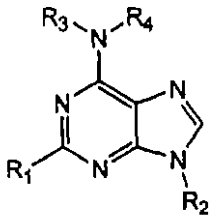
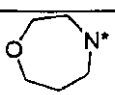
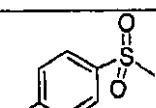
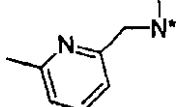
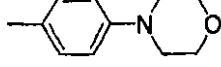
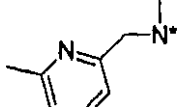
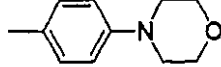
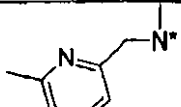
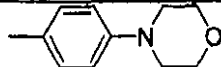
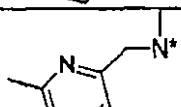
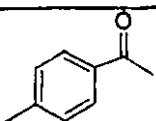
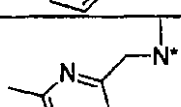
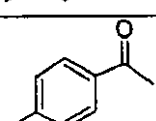
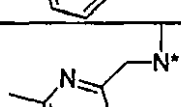
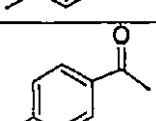
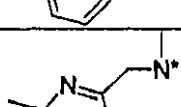
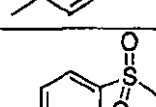
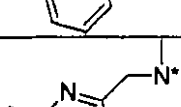
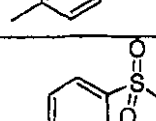
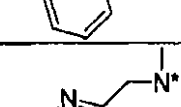
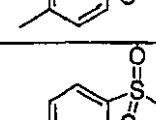
15

20

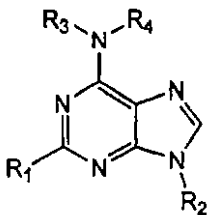
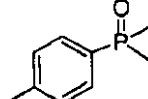
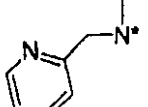
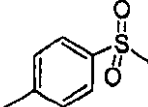
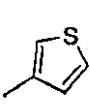
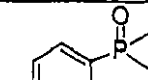
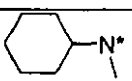
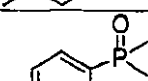
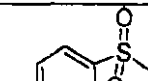
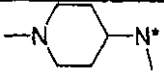
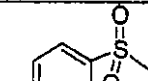
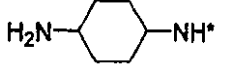
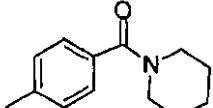
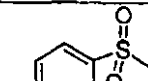
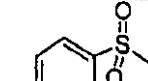
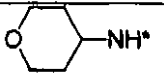
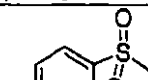
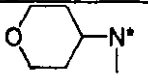
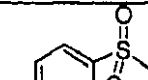
25

121
120

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
547			H		488.2
548			H		484.2
549			H		502.2
550			H		486.2
551			H		483.2
552			H		487.2
553			H		540.3
554			H		479.2
550			H		485.3
551			H		484.2
552			H		483.2

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
563			H		472.2
564			H		507.3
565			H		513.3
566			H		514.3
567			H		464.2
568			H		470.2
569			H		471.2
570			H		500.3
571			H		503.2
572			H		507.3

124
123

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
573			H		482.2
574			H		492.3
575			H		468.2
576			H		482.2
577			H		470.2
578			H		492.3
579			H		511.3
580			H		470.2
581			H		469.2
582			H		472.2
583			H		486.2

125
124

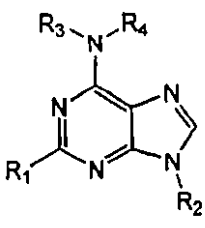
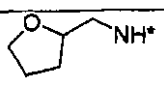
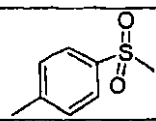
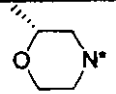
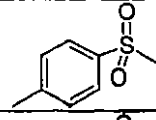
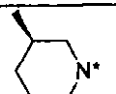
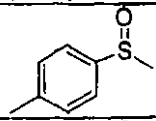
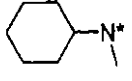
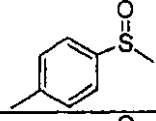
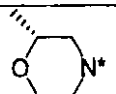
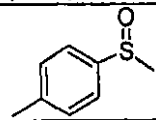
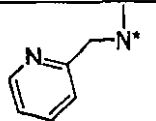
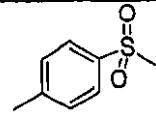
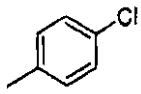
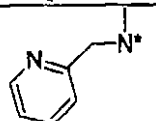
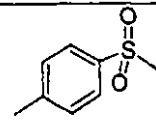
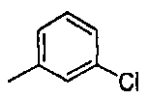
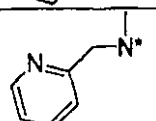
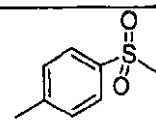
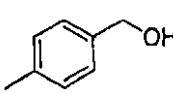
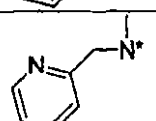
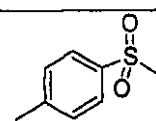
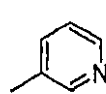
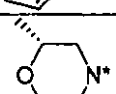
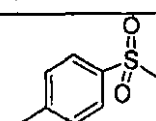
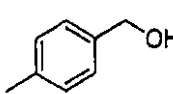
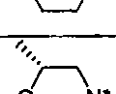
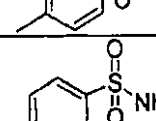
5

10

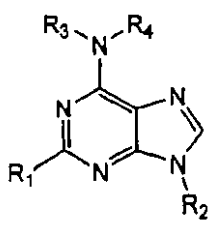
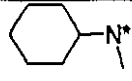
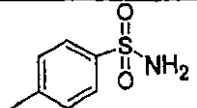
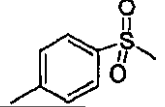
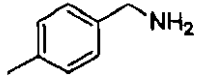
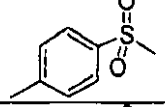
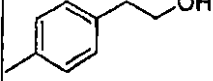
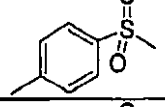
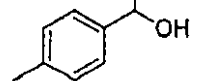
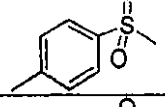
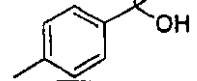
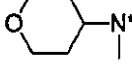
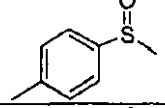
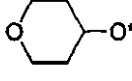
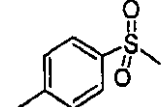
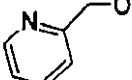
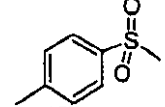
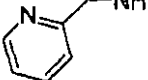
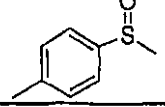
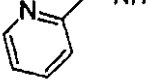
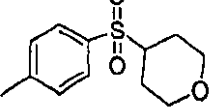
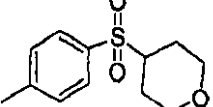
15

20

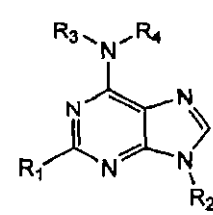
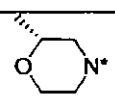
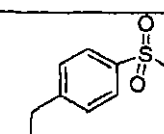
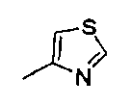
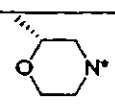
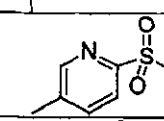
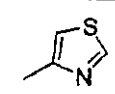
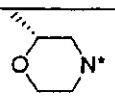
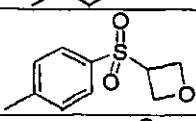
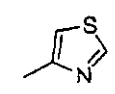
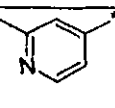
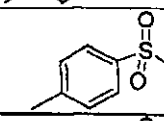
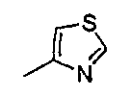
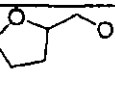
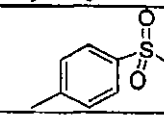
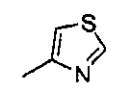
25

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
584			H		472.2
585			H		472.2
586			H		454.2
587			H		467.2
588			H		456.2
589			H		520.2
590			H		520.2
591			H		516.3
592			H		487.2
593			H		495.3
594			H		473.3

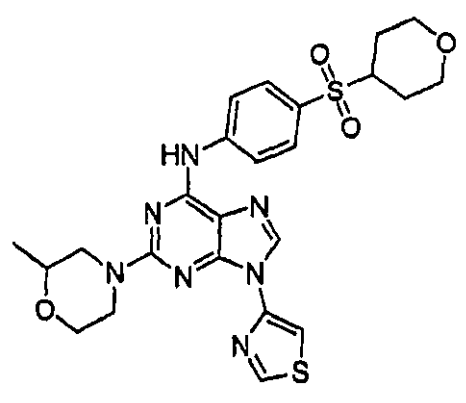
126
175

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
595			H		485.2
596			H		494.2
597			H		509.2
598			H		509.2
599			H		523.3
600			H		470.2
601			H		473.2
602			H		480.3
603			H		463.2
604			H		549.3
605			H		541.3

127
126

Compuesto número					Datos físicos MS (m/z) M+1
606			H		
607			H		
608			H		
609			H		
610			H		473.3

Los componentes del cuadro 3 se combinan para formar
compuestos de la fórmula I, por ejemplo, los componentes del
compuesto 605 se combinan para formar [2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-
tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-[4-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-amina, que
tiene la siguiente estructura:



128
127

Pruebas

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades que implican actividad des-regulada de tirosina cinasa del receptor Flt3 y/o FGFR3 se ilustra mediante los resultados de las siguientes pruebas farmacológicas (ejemplos 10 a 13). Estos ejemplos ilustran la invención sin limitar de ninguna manera su alcance.

EJEMPLO 13

Flt-3: Producción y medición de la actividad

La actividad se analiza en presencia o ausencia de concentraciones diferentes de los inhibidores, midiendo la incorporación ^{33}P a partir de $\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}$ en los sustratos apropiados.

La prueba de tirosina proteína cinasa con GST-Flt-3 purificada se efectúa en un volumen final de 40 μl que contiene 500ng de enzima en solución reguladora para cinasa (Tris-HCl 30 mM (pH7.5), 3mM de MnCl_2 , 15 mM de MgCl_2 , 1.5 mM de DTT, 15 μM de Na_3VO_4 , 7.5 mg/ml de PEG, 0.25 μM de poli-EY (Glu, Tyr), 1% de DMSO (a la concentración más alta del compuesto), 10 μM de ATP y $\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}$ (0.1 μCi)). Se preparan dos soluciones: la primera solución de 10 μl contiene la enzima Flt-3 y el inhibidor. La segunda solución contiene al sustrato (poly-EY), ATP, y $\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}$ en 30 μl de solución reguladora para cinasa. Ambas soluciones se mezclan en placas de filtro PVDF de 96

cavidades (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.), previamente humectadas con etanol al 70% y enjuagadas con Tris 1M (7.4). La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos, se detiene con ácido fosfórico al 0.1% y después se filtra a través de la placa utilizando un distribuidor de vacío, lo que permite que el sustrato se una a la membrana. Las placas se lavan después 5 veces con ácido fosfórico al 0.1%, se montan en una placa adaptadora de 96 cavidades TopCount de Packard, y se agregan 50 μ l de MicroscintTM (Packard) a cada cavidad antes del conteo.

10 Los valores de CI_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto (por duplicado) a ocho concentraciones (dilución 1:3 desde 1 μ M hasta 0.0005 μ M). En esta prueba, los compuestos de la invención tienen un valor de CI_{50} en el intervalo de 0.1 nM hasta 2 μ M.

15

EJEMPLO 14

La técnica general implica comparar los efectos de posibles inhibidores sobre líneas celulares que dependen de Flt3 mutante respecto a proliferación contra líneas celulares que no dependen de Flt3 mutante para la proliferación. Se seleccionan los compuestos que tienen actividad diferencial (mayor o igual a una diferencia de 10 veces en la sensibilidad entre líneas celulares Flt3⁺ y líneas celulares Flt3⁻ para estudio posterior.

20

Las líneas celulares utilizadas para la evaluación inicial son sub-líneas de células Ba/F3 que están manipuladas genéticamente para sobre-expresar Flt3 mutante o de tipo silvestre (no mutada) después de la infección con un retrovirus que exprese las moléculas de ADNc de Flt3 apropiadas. La línea de célula progenitora, Ba/F3 depende de interleucina-3 para la proliferación, y cuando se privan de IL-3, las células rápidamente cesan la proliferación y mueren. Los retrovirus expresan Flt3 a partir de LTR retroviral y el gen neo a partir de un sitio IRES. Las células Ba/F3 se seleccionan en G418 y se analizan respecto a la expresión de Flt3 mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). Se utilizan líneas celulares con dos mutaciones de Flt3 diferentes. Un mutante expresa una Flt-3 que tiene una duplicación de 14 aminoácidos en el dominio de yuxtamembrana codificado por el exón 11, siendo la duplicación específica....VDFREYEYDLKWEF.... (denominada, Ba/F3-Flt3-ITD). La segunda mutación tiene una mutación de punto que convierte las asparaginas en la posición 835 en tirosina (denominada Ba/F3-Flt3-D835Y). Ambas mutaciones conducen a la activación de la cinasa de Flt-3 y la hacen independiente de IL-3 y las células que la expresan crecen en ausencia de IL-3. Las células Ba/F3 que expresan Flt3 de tipo silvestre se generan en una manera similar y se utilizan como la línea celular de "control". La línea celular progenitora (sin infectar), y la línea celular de "control" de tipo silvestre permanecen dependientes de IL-3 para su proliferación.

Las células Ba/F3 (-control,-Flt3-ITD, o -Flt3-D835Y) se

131
130

cultivan hasta 500,000 células/ml en cultivos de 30 ml, con RPMI 1640 con 10% de suero fetal de bovino como el medio de cultivo. El medio para las células de control, (pero no para las células Flt3 mutantes) contiene medio acondicionado al 10% proveniente de la línea celular WEHI-3B como una fuente de IL-3. Se elabora una solución 10 mM de "reserva" de cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO). Después se elaboran diluciones en RPMI 1640 con suero fetal de bovino al 10% para crear concentraciones finales de fármaco que varían típicamente desde 1 nM hasta 10 μ M. Se elaboran diluciones similares de DMSO para que sirvan como controles con vehículo. 48 horas después de la adición de los compuestos, células se analizan respecto a la tasa de proliferación y citotoxicidad.

Se agrega yoduro de Yo-Pro-1 (Molecular Probes) a las células a una concentración final de 2.5 μ M en solución reguladora de NaCl/Na-citrato. Las células se incuban con Yo-Pro durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se leen en un fluorímetro para determinación de citotoxicidad. Después, las células se lisan con solución reguladora de NP40/EDTA/EGTA, se incuban a temperatura ambiente durante 90 minutos y se leen para la determinación de proliferación.

Los compuestos que selectivamente son más tóxicos hacia las células Ba/F3-Flt3-ITD que hacia las células Ba/F3 de control de tipo silvestre se prueban también en las células que expresan a Flt3-D835Y.

De manera adicional se utilizan anticuerpos α -Flt3 para

732
(31)

inmuno-precipitar las proteínas Flt3 antes, y después, de la exposición a diversas concentraciones de compuestos activos. Las proteínas inmuno-precipitadas se separan utilizando geles de poliacrilamida y dodecil-sulfato de sodio, se transfieren mediante electroforesis a membrana de PVDF, y se someten a inmunoblot con un anticuerpo α -fosfo-⁵⁹IY-Flt3. Esta prueba determina si los compuestos reducen los niveles de "auto-fosforilación" de Flt3 característicos de las formas mutadas del receptor.

Los compuestos de la invención típicamente presentan actividad anti-proliferativa contra Flt3-ITD en el intervalo nanomolar mientras que no son tóxicos contra Flt3 de control hasta 10 μ M. Los compuestos de la invención también reducen la actividad de auto-fosforilación de Flt3 celular en el intervalo nanomolar.

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como queda indicado por las pruebas in vitro descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I de preferencia muestran una CI_{50} en el intervalo de 1×10^{-10} hasta 2×10^{-6} M, de preferencia menor de 100 nM para Flt3 en las pruebas descritas anteriormente. Por ejemplo, el compuesto {4-[2-(4-amino-ciclohexilamino)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-ilaminol-fenil]-piperidin-1-il-metanona tiene una CI_{50} de 5nM en la prueba descrita por el ejemplo 14, mientras que muestra una CI_{50} de 7 nM en la prueba descrita en el ejemplo 13.

EJEMPLO 15**FGFR3: Medición de la actividad**

Se evalúa la actividad en presencia o ausencia de
5 concentraciones diferentes de inhibidores, midiendo la fosforilación del
substrato peptídico utilizando HTRF

Se efectúa la prueba de tirosina proteína cinasa con FGFR3
purificado (Upstate) en un volumen final de 10 μ l que contiene 0.25
 μ g/ml de enzima en solución reguladora para cinasa (Tris-HCl 30 mM,
10 pH7.5, 15 mM de $MgCl_2$, 4.5 mM de $MnCl_2$, 15 μ M de Na_3VO_4 y 50 μ g/ml
de BSA), y los sustratos (5 μ g/ml de biotin-poli-EY (Glu, Tyr) (CIS-US,
Inc.) y 3 μ M de ATP). Se elaboran dos soluciones: la primera solución
de 5 μ l contiene la enzima de FGFR3 en solución reguladora para cinasa
se suministra primero en Proxiplate formato 384 (Perkin-Elmer) seguido
15 por la adición de 50 nl de los compuestos disueltos en DMSO, después
se agregan 5 μ l de la segunda solución que contiene al sustrato (poli-
EY) y ATP en solución reguladora para cinasa a cada una de las
cavidades. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante
una hora, se detienen mediante adición de 10 μ l de mezcla para
20 detección HTRF, la cual contiene Tris-HCl 30 mM, pH7.5, 0.5 M de KF,
50 mM de ETDA, 0.2 mg/ml de BSA, 15 μ g/ml de estreptavidina-XL665
(CIS-US, Inc.) y 150 ng/ml de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado
con criptato (CIS-US, Inc.). Después de una hora de incubación a
temperatura ambiente para permitir la interacción estreptavidina-biotina,

las señales fluorescentes resueltas en tiempo se leen en un aparato Analyst GT (Molecular Devices Corp.).

Los valores de CI_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto (por 5 duplicado) a 12 concentraciones (dilución 1:3 desde 10 μ M hasta 0.05 nM). En esta prueba, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} en el intervalo de 0.1 nM hasta 2 μ M.

EJEMPLO 16

10

La técnica general implica comparar los efectos de los posibles inhibidores sobre líneas celulares que dependen de FGFR3 para su proliferación contra líneas celulares que no dependen de FGFR3 para su proliferación. Los compuestos que tienen actividad diferencial 15 (mayor o igual a una diferencia de 10 veces en la sensibilidad entre líneas celulares FGFR3+ y líneas celulares FGFR3-) se seleccionan para estudio posterior.

Las líneas celulares utilizadas para la evaluación inicial son sub-líneas de células Ba/F3 que están manipuladas genéticamente para 20 sobre-expresar la fusión TEL-FGFR3 después de la infección con un retrovirus que expresa moléculas de ADNc de TEL-FGFR3. La línea de célula progenitora, Ba/F3 depende de interleucina-3 (IL-3) para la proliferación, y cuando se privan de IL-3, las células rápidamente cesan la proliferación y mueren. Por el contrario, en las células Ba/F3 que

135
134

sobre-expresan FGFR3, la fusión TEL-FGFR3 conduce a una dimerización de FGFR3 independiente del ligando y la activación de la cinasa de FGFR3 subsiguiente y que hace que las células Ba/F3 sobre-expresadas crezcan en ausencia de IL-3.

5 Se cultivan células Ba/F3 de tipo silvestre y Ba/F3 transformadas (-TEL-FGFR3) hasta 800,000 células/ml en suspensión, con RPMI 1640 complementado con suero fetal de bovino al 10% como el medio de cultivo. El medio para las células de control contiene 10 ng/ml de IL-3 recombinante (R&D Research). Se prepara una solución de
10 "reserva" 10 mM de cada uno los compuestos en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Después se elaboran diluciones en DMSO para crear concentraciones de fármaco finales que varían típicamente desde 0.05 nM hasta 10 μ M. 48 horas después de la adición de los compuestos, las células se analizan respecto a la tasa de proliferación. Se agrega
15 AlamarBlue®; (TREK Diagnostic Systems) a las células a una concentración final de 10% en medio de cultivo celular. Las células se incuban con AlamarBlue® durante 4 horas en una incubadora de cultivo de tejidos a 37°C y después se leen en una lectora de fluorescencia para la determinación de proliferación.

20 De manera adicional, los niveles de proteína TEL-FGFR3 fosforilada en lisados de Ba/F3 sobre-expresadas después del exposición a diversas concentraciones de compuestos activos se detectan en Western blot sometidos a inmunoblot con anticuerpo anti-FGFR3 fosforilada. Esta prueba determina si los compuestos reducen los
25 niveles de "autofosforilación" de FGFR3 característicos de las formas

mutadas del receptor.

Los compuestos de la invención típicamente muestran actividad anti-proliferativa contra TEL-FGFR3 en el intervalo nanoMolar mientras que son no tóxicos contra Ba/F3 de tipo silvestre hasta 10 μ M.

- 5 los compuestos de la invención también reducen la actividad de autofosforilación de TEL- FGFR3 celular en el intervalo nM.

EJEMPLO 17

Prueba de unión en filtro radio-enzimático-Upstate KinaseProfiler™

10

Los compuestos de la invención se evalúan respecto a su capacidad para inhibir miembros individuales de un panel de cinasas (una lista parcial, no limitativa de cinasas incluye: cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB y PFGFR α). Los compuestos se evalúan por duplicado a una

15 concentración final de 10 μ M siguiendo este protocolo genérico. Advierta que la composición de la solución reguladora de cinasa y los substratos varían para las cinasas diferentes incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler™". Los compuestos se evalúan por duplicado a una

concentración final de 10 μ M siguiendo este protocolo genérico. Advierta

20

que la composición de la solución reguladora de cinasa y los substratos varían para las diferentes cinasas incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler™". Se mezclan solución reguladora de cinasa (2.5 μ l, 10 x-que contiene MnCl₂ cuando se requiere), cinasa activa (0.001-0.01 unidades; 2.5 μ l), péptido específico o poli(Glu4-Tyr) (5-500 μ M ó 0.01

mg/ml) en solución reguladora de cinasa y la solución reguladora de cinasa (50 μ M; 5 μ l) en una eppendorf en hielo. Se agrega una mezcla Mg/ATP (10 μ l, 67.5 (ó 33.75) mM de MgCl_2 , 450 (ó 225) μ M de ATP y 1 μ Ci/ μ l de $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ (3000Ci/mmol)) y la reacción se incuba 5 aproximadamente a 30°C durante 10 minutos aproximadamente. La mezcla de reacción se aplica como manchas (20 μ l) sobre un cuadrado de papel P81 de 2 cm x 2 cm (fosfoceulosa, para sustratos de péptidos cargados positivamente) o Whatman No. 1 (para sustrato de péptido poli (Glu4-Tyr). Los cuadrados de prueba se lavan 4 veces, durante 5 10 minutos cada uno, con ácido fosfórico al 0.75% y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadrados de prueba se transfieren a un frasco para centelleo, se agregan 5 ml de mezcla para centelleo y se cuantifica la incorporación de ^{32}P (cpm) al sustrato de péptido con un contador de centelleo Beckman. El porcentaje de inhibición se calcula 15 para cada reacción.

Los compuestos de la fórmula I, a una concentración de 10 μ M, de preferencia muestran un porcentaje de inhibición mayor de 50%, de preferencia mayor de 60%, más preferido mayor del 70%, contra las cinasas cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB y PFGFR α - por ejemplo:

20 (i) Compuesto 539, $\text{N}^2\text{-metil-N}^2\text{-(1-metil-piperidin-4-il)-N}^6\text{-(4-morfolin-4-il-fenil)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina}$ muestra el siguiente perfil de inhibición: Bmx (90%), c-Src (97%), Lck (99%), Flt3 (100%), Rsk1 (82%) y TrkB (99%);

138
137

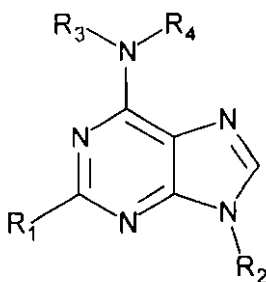
(ii) Compuesto 554 (EJEMPLO 10), N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina, muestra el siguiente perfil de inhibición: Abl (98%), Bmx (86%), c-Src (99%), Lck (95%), Flt3 (100%), FGFR₃ (98%) y TrkB (99%); y

5 (iii) Compuesto 503, (4-metansulfonil-fenil)-(2-morfolin-4-il-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il)-amina, muestra el siguiente perfil de inhibición: Abl (81%), Bmx (71%), c- Src (98%), Lck (99%), Flt3 (99%), TrkB (99%).

Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en la
10 presente invención son únicamente para propósitos ilustrativos y que
pueden ser evidentes diversas modificaciones o cambios a la luz de los
mismos a los expertos en la técnica y que deben quedar incluidos dentro
del alcance y campo de esta solicitud y campo de las reivindicaciones
anexas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patentes
15 citadas en la presente quedan incorporadas en la misma para referencia
para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula:



5

10 en la cual:

☐ R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ sustituido con halógeno, -OXOR⁵, -OXR⁶, -OXNR₅R₆, -OXONR₅R₆, -XR₆, -XNR₅R₆ y -XNR₇XNR₇R₇; en los cuales X se selecciona a partir de un enlace, alquileo de C₁₋₆, alquenileo de C₂₋₆ y alquinileo de C₂₋₆; en los cuales R₇ se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

☐ R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y -XOR₇; en el cual X se selecciona a partir de un enlace, alquileo de C₁₋₆, alquenileo de C₂₋₆ y alquinileo de C₂₋₆; y R₇ se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R₆ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo de C₀₋₄, heterocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo de C₀₋₄, aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄ y heteroaril(C₅₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄; o

25 R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos

ambos R_5 y R_6 forman heterocicloalquilo de C_{3-8} o heteroarilo de C_{5-8} ; en el cual un metileno de cualquier heterocicloalquilo formado por R_5 y R_6 puede estar reemplazado opcionalmente con $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

en la cual cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_6 o la combinación de R_5 y R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de $-XNR_7R_7$, $-XOR_7$, $-XNR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_7$, $-XNR_7C(O)R_7$, $-XOR_7$, $-XC(O)OR_7$, $-XC(O)R_7$, alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de C_{3-8} , heteroarilo de C_{5-10} , cicloalquilo de C_{3-12} y aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} ; en los cuales cualquier alquilo o alquileno de R_1 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de $-NR_7C(O)-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$; y en el cual cualquier alquilo o alquileno de R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de heteroarilo de C_{5-8} , $-NR_7R_7$, $-C(O)NR_7R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, halógeno e hidroxil; en los cuales R_7 se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R_2 se selecciona a partir de hidrógeno, arilo de C_{6-10} y heteroarilo de C_{5-10} ; en el cual cualquier arilo o heteroarilo de R_2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de $-XNR_7R_7$, $-XOR_7$, $-XOR_8$, $-XC(O)OR_7$, $-XC(O)R_7$, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , nitro, ciano, hidroxil, halógeno y alquilo de C_{1-6} sustituido con halógeno; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; y R_8 es aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} ;

R_3 se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

R_4 se selecciona a partir de cicloalquil(C_{3-12})-alquilo de C_{0-4} , heterocicloalquil(C_{3-8})-alquilo de C_{0-4} , aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} y heteroaril(C_{5-10})-alquilo de C_{0-4} ; en el cual cualquier alquilenos de R_4 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$; en los cuales dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_4 está sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan a partir de halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con halógeno, alcoxi de C_{1-6} sustituido con halógeno, $-XR_9$, $-XOR_9$, $-XS(O)_{0-2}R_7$, $-XS(O)_{0-2}R_9$, $-XC(O)R_7$, $-XC(O)OR_7$, $-XP(O)R_7R_7$, $-XC(O)R_9$, $-XC(O)NR_7XNR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_9$ y $-XC(O)NR_7XOR_7$; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; R_9 se selecciona a partir de cicloalquil(C_{3-12})-alquilo de C_{0-4} , heterocicloalquil(C_{3-8})-alquilo de C_{0-4} , arilo de C_{6-10} y heteroarilo de C_{5-10} ; en los cuales cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_9 está sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan a partir de alquilo de C_{1-6} , $-XC(O)R_7$ y $-XC(O)NR_7R_7$; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; y las sales, hidratos, solvatos isómeros e fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en el cual:

R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-6} , $-OXOR^5$, $-OXR^6$, $-OXNR_5R_8$, $-OXONR_5R_8$, $-XR_6$, $-XNR_7XNR_7R_7$ y

-XNR₅R₆; en los cuales X se selecciona a partir de un enlace, alquileo de C₁₋₆, alquenileno de C₂₋₆ y alquinileno de C₂₋₆;

R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y -XOR₇; en el cual X se selecciona a partir de un enlace, alquileo de C₁₋₆, alquenileno de C₂₋₆ y alquinileno de C₂₋₆; y R₇ se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R₆ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo de C₀₋₄, heterocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo de C₀₋₄, aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄, y heteroaril(C₅₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄; R₆ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; o

R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos R₅ y R₆ forman heterocicloalquilo de C₃₋₈ o heteroarilo de C₅₋₈; en el cual un metileno de cualquier heterocicloalquilo formado por R₅ y R₆ puede estar reemplazado opcionalmente con -C(O)- y S(O)₂;

en la cual cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₆ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de -XNR₇R₇, -XC(O)NR₇R₇, -XOR₇, -XNR₇R₇, -XNR₇C(O)R₇, -XOR₇, -XC(O)R₇, alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de C₃₋₈ y aril(C₆₋₁₀)-alquilo de C₀₋₄; en los cuales cualquier alquilo o alquileo de R₁ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de -NR₇C(O)-, -C(O)NR₇-, -NR₇-, -O-; y en los cuales cualquier alquilo o alquileo de R₁ puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de heteroarilo de

143
142

C_{5-8} , $-NR_7R_7$, $-C(O)NR_7R_7$, $-NRC(O)R_7$, halógeno e hidróxi; en el cual R_7 se selecciona de manera independiente a partir de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R_2 se selecciona a partir de hidrógeno, arilo de C_{6-10} y heteroarilo de C_{5-10} ; en el cual cualquier arilo o heteroarilo de R_2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de $-XNR_7R_7$, $-XOR_7$, $-XOR_8$, $-XC(O)OR_7$, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , nitro, ciano, halógeno, alcoxi de C_{1-6} sustituido con halógeno y alquilo de C_{1-6} sustituido con halógeno; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; y R_8 es aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} ;

R_3 es hidrógeno; y

R_4 se selecciona a partir de aril(C_{6-10})-alquilo de C_{0-4} y heteroaril(C_{5-10})-alquilo de C_{0-4} ; en los cuales dicho arilo o heteroarilo de R_4 está sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan a partir de halógeno, $-XR_9$, $-XOR_9$, $-XS(O)_2R_7$, $-XS(O)_2R_9$, $-XC(O)R_7$, $-XC(O)OR_7$, $-XP(O)R_7R_7$, $-XC(O)R_9$, $-XC(O)NR_7XNR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_7$, $-XC(O)NR_7R_9$ y $-XC(O)NR_7XOR_7$; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente; R_9 es heterocicloalquil(C_{3-8})-alquilo de C_{0-4} ; en el cual R_9 está sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan a partir de alquilo de C_{1-6} , $-XC(O)R_7$ y $-XC(O)NR_7R_7$; en los cuales X y R_7 son como se describieron anteriormente.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 en el cual R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-6} , $-OXOR^5$, $-OXR^6$, $-OXNR_5R_6$, $-OXONR_5R_6$, $-XR_6$ y $-XNR_5R_6$; en los cuales X

se selecciona a partir de un enlace, alquileo de C_{1-6} , alquilenilo de C_{2-6} y alquinileno de C_{2-6} ; R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, hidroxietilo y metoxietilo; R_6 se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo, bencilo, ciclopentilo, ciclobutilo, dimetilamino-propenilo, ciclohexilo, 2,3-dihidroxi-propilo, piperidinilo, amino-carbonil-etilo, metil-carbonil-amino-etilo, metil-amino-etilo, amino-propilo, metil-amino-propilo, 1-hidroximetil-butilo, pentilo, butilo, propilo, metoxi-etinilo, metoxi-etenilo, dimetil-amino-butilo, dimetil-amino-etilo, dimetil-amino-propilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranil-metilo, piridinil-metilo, azepan-1-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, piperidinil-etilo, dietil-amino-etilo, amino-butilo, amino-isopropilo, amino-etilo, hidroxietilo, 2-acetilamino-etilo, carbamoil-etilo, 4-metil-[1,4]diazepan-1-ilo, 2-hidroxi-propilo, hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, metoxi-etilo, amino-propilo, metil-amino-propilo, 2-hidroxi-2-fenil-etilo, piridinil-etilo, morfolino-propilo, morfolino-etilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, pirrolidinil-etilo, pirrolidinil-propilo, pirazinilo, quinolin-3-ilo, quinolin-5-ilo, imidazolil-etilo, piridinil-metilo, fenetilo, tetrahidro-piran-4-ilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolil-metilo, piridinilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, tiazolil-etilo y tiazolil-metilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos R_5 y R_6 forman pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, morfolino, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo o pirazolilo;

en la cual cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_6 o la combinación de R_5 y R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales que se seleccionan de

manera independiente a partir de metil-carbonilo, amino-metilo, amino-carbonilo, metil-sulfonilo, metoxi, metoxi-metilo, formilo, fluoro-etilo, hidrox-etilo, amino, dimetil-amino, hidrox, metilo, etilo, acetilo, isopropilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolino, piridinilo y bencilo; en la

5 cual cualquier alquilo o alquilenno de R_6 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un radical divalente que se selecciona a partir de $-NHC(O)-$ o $-C(O)NH-$; y en la cual cualquier alquilo o alquilenno de R_6 puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 2 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de amino, halógeno,

10 piperidinilo e hidrox.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 en el cual R_2 se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo, tienilo, piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, naftilo, furanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, isotiazolilo, imidazolilo y pirimidinilo; en la cual cualquier arilo o

15 heteroarilo de R_2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de manera independiente a partir de metilo, isopropilo, halógeno, acetilo, trifluorometilo, nitro, 1-hidrox-etilo, 1-hidrox-1-metil-etilo, hidrox-etilo, hidrox-metilo, formamilo, metoxi, benciloxi, carboxi, amino, ciano, amino-carbonilo, amino-metilo y etoxi.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 en el cual R_4 se selecciona a partir de fenilo, bencilo, piridinilo y 1-oxo-indan-5-ilo; en la cual dicho fenilo, bencilo, indanilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con halógeno, acetilo, trifluorometilo, ciclopropil-amino-carbonilo, azetidín-1-carbonilo, piperidinil-carbonilo,

20 morfolino, metil-carbonilo, piperazinilo, metil-sulfonilo, piperidinil-

25

sulfonilo, 4-metil-piperazinil-carbonilo, dimetil-amino-etil-amino-carbonilo, morfolino-carbonilo, morfolino-metilo, amino-carbonilo, propil-amino-carbonilo, hidrox-etil-amino-carbonilo, morfolino-etil-amino-carbonilo, 4-acetil-piperazin-1-carbonilo, 4-amino-carbonil-piperazin-1-carbonilo, fenil-carbonilo, pirrolidinil-1-carbonilo, propil-carbonilo, butilo, isopropil-oxi-carbonilo, ciclohexil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, metil-sulfonilo, dimetil-fosfinoilo, 4-metil-piperazinil-sulfonilo, 1-oxo-indan-5-ilo, oxetan-3-sulfonilo, amino-sulfonilo y tetrahidro-piran-4-sulfonilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 se selecciona a partir de. N⁶-(4-metansulfinil-fenil)-N²-metil-N²-(tetrahidro-piran-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; (4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; Azetidin-1-il-{4-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-metanona; 1-(4-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino}-fenil)-etanona; 1-{4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-ilamino]-fenil}-etanona; (4-metansulfonil-fenil)-[2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; [2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina; N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-9-tiofen-3-il-9H-purin-2,6-diamina; [2-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-(4-

- metansulfonil-fenil)-amina; [2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-etil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-amina; [2-
- 5 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina; [2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiofen-3-il-9H-purin-6-il]-amina; [4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; N⁶-(4-
- 10 metansulfonil-fenil)-N²-metil-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiofen-3-il-9H-purin-2,6-diamina; N²-metil-N⁶-(4-morfolin-4-il-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiofen-3-il-9H-purin-2,6-diamina; (2-azepan-1-il-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il)-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina; N²-ciclohexil-N⁶-[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-N²-metil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N⁶-(4-
- 15 metansulfonil-fenil)-N²-metil-N²-(tetrahidro-piran-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; N²-ciclohexil-N⁶-(4-metansulfonil-fenil)-N²-metil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; R-(4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; N⁶-(4-metansulfonil-
- 20 fenil)-N²-metil-N²-piridin-2-ilmetil-9-tiazol-4-il-9H-purin-2,6-diamina; {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-2-(metil-piridin-2-ilmetil-amino)-purin-9-il]-fenil}-metanol; R-(4-metansulfonil-fenil)-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-il]-amina; R-4-[2-(2-metil-morfolin-4-il)-9-tiazol-4-il-9H-purin-6-ilamino]-bencensulfonamida; y {4-[6-(4-metansulfonil-
- 25 fenilamino)-2-(2-metil-morfolin-4-il)-purin-9-il]-fenil}-metanol.

7.- Una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 8.- Un método para tratar una enfermedad en un animal en el cual la inhibición de actividad de cinasa puede prevenir inhibir o disminuir la patología y/o sintomatología de la enfermedad, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

10 9.- El método de conformidad con la reivindicación 8 en el cual la cinasa se selecciona a partir de cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, Bmx, y/o ~~PDGFR~~ α cinasa.

10. ~~10.1~~ - El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar una
15 enfermedad en un animal en el cual la actividad de cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, PDGFR α y/o Bmx contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



148

(43) International Publication Date
24 February 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/016528 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 473/40, 473/34, 473/18, 473/16, A61K 31/52, 31/522, A61P 35/02, 35/00, 9/10, 17/06, 11/06
- (74) Agents: REID, Scott W. et al.; The Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2004/026373
- (22) International Filing Date: 13 August 2004 (13.08.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/495,406 15 August 2003 (15.08.2003) US
60/524,357 21 November 2003 (21.11.2003) US
60/565,367 26 April 2004 (26.04.2004) US
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC [US/US]; P.O. Box HM 2899, HM LX Hamilton (BM).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CHENG, Dal [CN/US]; 11585-1 Compass Point Drive North, San Diego, California 92126 (US). DING, Qiang [US/US]; 8775 Costa Verde Blvd. #506, San Diego, California 92122 (US). HAN, Dong [CN/US]; 4221 34th Street, Apt. 23, San Diego, California 92122 (US). GRAY, Nathaniel Schlander [US/US]; 5652 Lamas Street, San Diego, California 92122 (US). ZHANG, Guobao [CN/US]; 8730 Costa Verde Blvd. #2237, San Diego, California 92122 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 12 May 2005
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 6-SUBSTITUTED ANILINO PURINES AS RTK INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, Bmx, and/or PPGFR α kinase activity.

WO 2005/016528 A3

149

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 February 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/016528 A2

- (51) International Patent Classification⁷: B01L
- (21) International Application Number:
PCT/US2004/026373
- (22) International Filing Date: 13 August 2004 (13.08.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/495,406 15 August 2003 (15.08.2003) US
60/524,357 21 November 2003 (21.11.2003) US
60/565,367 26 April 2004 (26.04.2004) US

- (71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC
[US/US]; P.O. Box HM 2899, HM LX Hamilton (BM).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CHENG, Dai
[CN/US]; 11585-1 Compass Point Drive North, San
Diego, California 92126 (US). DING, Qiang [US/US];
8775 Costa Verde Blvd. #506, San Diego, California
92122 (US). HAN, Dong [CN/US]; 4221 34th Street, Apt.
23, San Diego, California 92122 (US). GRAY, Nathanael
Schlander [US/US]; 5652 Lamas Street, San Diego,
California 92122 (US). ZHANG, Guobao [CN/US]; 8730
Costa Verde Blvd. #2237, San Diego, California 92122
(US).

- (74) Agents: REID, Scott W. et al.; The Genomics Institute of
the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins
Drive, San Diego, California 92121 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

- (54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS INHIBITORS OF RECEPTOR TYROSINE KINASE ACTIVITY

- (57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and
methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, Bmx,
and/or PFGFR α kinase activity.

WO 2005/016528 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/26373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 473/40, 473/34, 473/18, 473/16; A61K 31/52, 31/522; A 61P 35/02, 35/00, 9/10, 17/06, 11/06
US CL : 544/61, 244, 277, 118, 276; 514/81, 234.2, 263.4, 263.37,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 544/61, 244, 277, 118, 276; 514/81, 234.2, 263.4, 263.37,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS Online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chou et al, "Resolution of complex purine and pyrimidine antagonist mixtures by thin-layer chromatography" J. Chromatography Volume 27 pages 307-310 (1967), see Table 1, third species.	1-5
A		6-10
X	US 3,133,065 (CARBON et al) 12 May 1964 (19.06.1964), example 6.	1, 7-10
X	Henry C. Koppel et al, "Potential Purine Antagonists. XI. Synthesis of Some 9-Aryl(alkyl)-2,6-disubstituted Purines" J. Amer. Chem Soc. 80, pp 2751 - 2755.	1
X	Hideo Nagano, et al., "Fluorine-Containing Potential Anticancer Agents. II. Syntheses of Some Trifluoromethylpurines and Trifluoromethylthiazolopyrimidines", J. Med. Chem., Vol 7(2) pp 215 - 220. See Compounds XXXVIII and XXXIX.	1
X	Robert D. Thompson, et al., "N6,9-Disubstituted adenines: potent, selective antagonists at the A1 adenosine receptor" J. Med. Chem 34(9) pp 2877 - 2882. See 30-33.	1, 7-10
X	US 5,017,578 A (Effland et al) 21 May 1991 (12.05.1991). See Species of claims 3-5, 7-8, 10, 12 and 15.	1, 7-10
X	US 20030045533 A1 (Liu et al) 6 March 2003 (06.03.2003). See compounds of paragraphs 388-391, 397, 414 and 417-451.	1, 7-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

22 December 2004 (22.12.2004)

Date of mailing of the international search report

08 MAR 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Mark L. Berch

Telephone No. 703-308-0198

folios 152 y 153 PARA TARJETERO. 2006.06.27

151

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 86016491 00000000

Folios: 153

Fecha (AMD): 2006-02-20 14:49:33

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐	☐	☐
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒	☐	☒
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ☒	☐	☒
-Descripción de la Invención. ☒	☐	☒
-Dibujos de ser estos pertinentes. ☒	☐	☒
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒	☐	☒
COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐	☐	☐
DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐	☐	☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐	☐	☐

Firma Responsable:

Fecha:


20 de 2006.

152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 155

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
IRM LLC

REFERENCIA	Radicación No.	06 16491
	Solicitud internacional	US2004/026373
	Fecha inicio fase nacional	15/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	863
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

5 JUN. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos